

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 106

**CARACTERES DISTINCTIFS ACTUELS
DES IDIOTIES AMAUROTQUES INFANTILES
TYPE HAGBERG-SANTAVUORI
ET INFANTILES TARDIVES
TYPE JANSKY-BIELSCHOWSKY**

**A propos d'un cas de maladie
de Jansky-Bielschowsky**

Revue de la littérature

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Mars 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Patrick MURE

né le 9 Novembre 1950

à SALLANCHES (Haute-Savoie)

20

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 106

**CARACTERES DISTINCTIFS ACTUELS
DES IDIOTIES AMAUROTiques INFANTILES
TYPE HAGBERG-SANTAVUORI
ET INFANTILES TARDIVES
TYPE JANSKY-BIELSCHOWSKY**

**A propos d'un cas de maladie
de Jansky-Bielschowsky**

Revue de la littérature

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 19 Mars 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Patrick MURE

né le 9 Novembre 1950

à SALLANCHES (Haute-Savoie)

UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
- MEDICAL -
U. S. W. 210-0121
CHICAGO, ILL. - U.S.A.

CARACTÈRES DISTINGUÉS ACTUELS
DES LOQUES AMARILLONNES IMPRIMÉES
TYPE HADBERG-SANTANDONI
ET IMPRIMÉES TARDIVES
TYPE JANUSZ-BIELCHOWSKY
A propos d'un cas de maladie
de Janusz-Bielchowski
Revue de la littérature



1888

A l'Université d'Amsterdam - 1908
et de la Bibliothèque de la ville de
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Paulus MURE
né le 3 novembre 1888
A SALLANCHES (Maine-et-Saône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président : Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître-assistant

Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD, administrateur civil.

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.) :

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur R. GILLY

Assesseurs : Monsieur le Professeur P. GIRARD
Monsieur le Professeur M. TOMMASI
Monsieur le Professeur A. REVOL

A la Mémoire de mon Grand-Père, le Docteur Maurice FOUCAULT

A mon Père, Le Docteur Albert MURE

A ma Mère

A tous les membres de ma famille et de ma belle-famille

A mes cousins et cousines médecins

A mon Parrain, le Docteur Franck TISSOT

A Marie-Jo et Bertrand

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur R. GILLY

Etudiant, nous l'avons écouté : Nous avons apprécié ses qualités de pédagogue à la faculté comme à l'hôpital. Nous le remercions de la simplicité avec laquelle il nous a accueilli dans son service et de l'enseignement qu'il nous a prodigué à cette occasion.

Pour l'honneur qu'il nous a fait de bien vouloir nous confier ce travail et d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver, ici, le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Aux Membres du Jury :

Monsieur le Professeur P. GIRARD,

Son autorité, sa gentillesse et la qualité de son enseignement nous ont profondément marqué.
Nous le remercions d'avoir bien voulu juger notre travail.
Qu'il veuille bien trouver, ici, l'assurance de notre profond respect.

Monsieur le Professeur M. TOMMASI,

Il nous a aimablement accueilli dans son service et a bien voulu s'intéresser à notre travail.
Nous l'assurons de notre admiration et de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur A. REVOL,

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté d'être de nos juges.
Nous l'en remercions respectueusement.

A Monsieur le Docteur J.C. MAMELLE

Nous lui sommes gré de la confiance qu'il nous a témoignée.
Ses conseils judicieux nous ont aidé dans la réalisation de ce travail.
Qu'il trouve, ici, un témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur H. CARRIER

Cette thèse repose en partie sur son travail dont nous avons apprécié la rigueur scientifique.
Il a bien voulu nous communiquer les résultats de ses propres recherches ainsi que les principaux thèmes d'illustration de cette thèse.
Qu'il soit assuré de notre admiration et de nos plus vifs remerciements.

A Madame le Docteur GILLY

A Mademoiselle le Docteur VANIER

A Mademoiselle le Docteur GARCIA

A Mademoiselle le Docteur CHALLAMEL

A Monsieur le Docteur REVOL

A Monsieur le Docteur GUICHARD

A Mademoiselle FISCHET

A Monsieur BARATON

A toutes les personnes qui ont contribué plus ou moins directement à
l'étude de notre observation.
Nous les remercions très vivement.

PLAN GENERAL

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE I : OBSERVATION PERSONNELLE

- 1 - Histoire de la maladie
- 2 - Investigations paracliniques
- 3 - Compte-rendus anatomo-pathologiques

CHAPITRE II : OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE (10 dernières années)

- 1 - Introduction
- 2 - Idioties amaurotiques infantiles tardives
(type Jansky-Bielschowsky)
- 3 - Idioties amaurotiques infantiles
(type Hagberg-Santavuori)

CHAPITRE III : ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

- 1 - Introduction
- 2 - Idioties amaurotiques infantiles tardives avec "Cytosomes multilamellaires" (Maladie de Jansky-Bielschowsky)
- 3 - Idioties amaurotiques infantiles
(Encéphalopathie infantile tardive de type "finlandais")

CHAPITRE IV : SYNTHESE ANATOMO-CLINIQUE

CHAPITRE V : PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

CONCLUSION

I N T R O D U C T I O N

Au 3° Symposium international consacré aux sphingolipidoses cérébrales à BROOKLYN (1966), DONAHUE et al. (1967) (23) proposèrent une nouvelle classification des idioties amaurotiques familiales, tenant compte des progrès biochimiques réalisés dans ce domaine, les séparant en deux groupes d'affections bien distinctes :

- 1/ Idioties amaurotiques avec dépôts de gangliosides
- 2/ Idioties amaurotiques "non gangliosidiques".

Pour celui-ci, NORMAN (1963), DONAHUE et al. (1967) (1968) (23) (24) d'une part proposèrent le nom de Maladie de BATTEN, et ZEMAN et DYKEN (1969) (107) le nom de "Céroïde-lipofuscinoses neuronales". PHILIPPART (1967) (73) suggère que "l'idiotie amaurotique sans dépôt de ganglioside" devrait être retirée du cadre des "lipidoses", car elle ne correspond pas "stricto sensu" à la définition du symposium de COIMBRA en 1967 (FREDRICKSON, 1968) (31) : "Anomalies d'origine génétique du métabolisme des lipides provoquant une concentration lipidique ou lipoprotéique anormale dans les tissus ou liquides extracellulaires". Malgré l'abondance des travaux et des progrès réalisés jusqu'ici, aucune explication métabolique ferme n'a pu être donnée de ce type de maladie et ces formes apparentées. Il est donc utile d'en continuer l'étude biochimique et ultra-structurale.

C'est ce que nous nous efforcerons de faire, dans cette thèse, basée sur l'étude anatomo-pathologique de divers prélèvements tissulaires, dont l'étude ultrastructurale d'une biopsie cérébrale pratiquée après trois ans d'évolution d'une forme infantile tardive d'idiotie amaurotique. Un compte-rendu détaillé d'autopsie n'a pas été rapporté ici. Par contre, ont été rassemblés les résultats de l'étude biochimique des différents lipides cérébraux.

Nous tenterons de préciser, à l'aide de la littérature, les divers points qui caractérisent actuellement sur le plan clinique et anatomopathologique deux formes d'idiotie amaurotique, l'une s'apparentant au type JANSKY-BIELSCHOWSKY, l'autre au type HAGBERG-SANTAVUORI.

Nous essayerons d'expliquer pourquoi nous avons rapproché notre cas personnel de la forme infantile tardive d'idiotie amaurotique ou maladie de Jansky-Bielschowsky, avant d'aborder succinctement, dans le dernier chapitre, les différents problèmes diagnostiques que peut poser cette maladie.

C H A P I T R E I

OBSERVATION CLINIQUE N° 10.633

Service de Pédiatrie du Professeur R. GILLY
Hôpital Ste Eugénie
69230-Saint Génis Laval

I-1 - HISTOIRE DE LA MALADIE

SYLVIE CH... est la première enfant d'une mère célibataire, âgée de 22 ans, en bonne santé.

Elle naît, sans incident, le 15/01/1969, au terme d'une grossesse normale, avec un poids de 2730 grammes.

Elevée la première année par une tante maternelle, elle paraît se développer normalement jusqu'à l'âge de 17 MOIS où elle acquiert la marche mais ne parlera pas.

A peine remarque-t-on pendant ces premiers mois quelques troubles discrets de la coordination des mouvements à type de préhension hésitante ou de maladresse gestuelles qui n'ont, toutefois, pas inquiété l'entourage.

A 25 MOIS, premier contact hospitalier (Hôpital de Valence, Service du Dr COTTON) à l'occasion d'un problème digestif d'allure bénigne.

Le RETARD est alors net, staturo-pondéral et psychomoteur (Q.D à 0,45).

Il existe, en outre, un SYNDROME CEREBELLEUX avec astasie du tronc, démarche ébrieuse et mouvements anormaux d'allure à la fois choréique et cérébelleuse : Accès d'enroulement, phénomènes ataxiques, parfois mouvements clonéiformes. Tous ces troubles disparaissent assez vite pour réapparaître transitoirement au cours d'un épisode fébrile avec éruption, probablement viral, en Avril 1971, à l'âge de 27 MOIS.

Si les premières investigations biologiques "de routine" restèrent à cette époque négatives, l'électro-encéphalogramme apparut lui d'emblée anormal, avec un tracé plus lent que ne le voulait l'âge, un peu irritatif sans qu'il puisse affirmer une comitialité.

A 32 MOIS, malgré l'institution six mois plus tôt d'un traitement anti-convulsif au long cours, on assiste à une dégradation de la symptomatologie avec intensification des mouvements anormaux.

Les tracés électriques affirment alors une comitialité sous-corticale très importante.

En Mars 1972, à l'âge de 38 MOIS, l'enfant est très agitée.

Des crises convulsives généralisées apparaissent (Hôpital-Hospice de St. Vallier sur-Rhône, Service du Dr LOUBON). Deux essais thérapeutiques au SYNACTHENE sont des échecs ; et, pendant un an, l'état de l'enfant reste inchangé : la conscience est très altérée ; il existe une paralysie flasque incomplète des membres inférieurs ; persistent des mouvements anarchiques des membres supérieurs et de la langue, et périodes d'agitation alternent avec des périodes de somnolence.

L'électro-encéphalogramme du 25/10/1973 montre une disparition de l'activité

paroxystique diffuse, une disparition de la réponse à la lumière, une activité rapide d'origine thérapeutique.

(Hôpital-Hospice de St Vallier-sur-Rhône, Service du Dr VERGET).

Lors de sa première venue dans le service, à l'âge de 5 ANS, l'état grabataire est total ; l'enfant est sans contact avec l'extérieur et doit être gavée.

Le retard staturo-pondéral est majeur (poids à -3,5 DS, Taille à -4 DS), la micro-céphalie très importante (périmètre crânien à -4,5 DS).

Sur le plan neurologique, on note une hypotonie généralisée perturbée par des accès myocloniques des membres, de la langue et de la face, déclenchés par toutes stimulations, particulièrement le bruit.

Tous les réflexes ostéo-tendineux sont abolis.

On ne note pas de signes pyramidaux.

Par ailleurs, l'enfant semble ne pas voir ; les globes oculaires sont animés de mouvements permanents, pseudo-pendulaires. Les pupilles sont irrégulières ; les réflexes photo-moteurs sont présents.

L'enfant ne manifeste aucune réaction générale à la lumière. L'examen somatique est par ailleurs décevant, à l'exception d'un hirsutisme net, diffus.

Foies, rate et ganglions ne paraissent pas hypertrophiés.

La plupart des investigations biologiques, radiologiques et anatomopathologiques réalisées chez la malade à l'occasion de sa première hospitalisation dans le service et de plusieurs séjours ultérieurs sont rapportées plus loin.

Plusieurs biopsies tissulaires furent notamment pratiquées, dont finalement une biopsie cérébrale, réalisée à l'âge de 5 ans et 3 mois.

L'état de la malade resta par la suite stationnaire, sans évolution particulière sur le plan moteur et mental.

Les convulsions généralisées disparurent sous traitement associant : Phénobarbital (10 cg), Valum (10 mg) et Dépakine (30 gttes).

Furent observés de nombreux épisodes infectieux pulmonaires ayant nécessité à chaque fois, l'utilisation d'une antibiothérapie générale à large spectre.

Comateuse, l'enfant décéda à l'âge de 6 ans et 10 mois à la suite d'un épisode hyperthermique irréversible.

Une autopsie fut pratiquée plusieurs heures après le décès.

I-2 - INVESTIGATIONS PARACLINIQUES

I-2-1 . Investigations radiographiques

Les radiographies simples du crâne, du thorax, du bassin des membres inférieurs, des mains, de la colonne vertébrale ont été considérées comme normales en dehors d'une ostéopénie diffuse.

L'âge osseux correspond à l'âge chronologique (68 $\pm$ 13 mois).

La pneumo-encéphalographie gazeuse montre une atrophie cérébrale généralisée supra et infra-tentorielle, avec larges sillons corticaux et ventricules latéraux augmentés de volume.

I-2-2 . Investigations ophtalmologiques

Le réflexe photo-moteur est conservé des deux côtés.

A l'examen du fond d'oeil, les deux papilles droite et gauche sont pâles sans autre anomalie rétinienne, en particulier pigmentaire (Pas de tache rouge cerise).

L'électro-rétinogramme est très altéré : à l'oeil droit, les réponses obtenues sont diminuées des 2/3 par rapport à un tracé normal ; à l'oeil gauche les altérations sont encore plus importantes avec un tracé pratiquement éteint. Cet examen fut réalisé le 3/10/1975, à l'âge de 6 ans et 9 mois. (Pr. Ag. M.P. RAVAUULT, Pavillon C, Hôpital E. Herriot, LYON).

I-2-3 . Investigations nerveuses

1-2-3-1 . Electromyographie (Dr BADY, Dr C. BROCHIER, Laboratoire d'EMG Hôpital Neurologique Lyon)

L'examen électromyographique n'a décelé aucun signe d'atteinte du système nerveux périphérique.

Aucun signe d'atrophie neurogène n'a été noté dans les muscles explorés.

La vitesse de conduction dans le nerf sciatique poplité externe droit s'est révélée comme normale.

A aucun moment, les potentiels obtenus ont été d'allure myogène.

1-2-3-2 . Electro-encéphalographie (Dr M. REVOL ; Dr M.J. CHALLAMEL)

Trois enregistrements furent effectués dans le service :

. Le premier, pratiqué à l'âge de 5 ans, permit de faire les constatations suivantes :

"Dès le début de l'enregistrement, l'enfant dort. On note une très riche activité de pointes sous forme de pointes de type répétitif ou de pointes lentes, diffuses, rythmiques, entrecoupées de phases d'activité rapide de plus faible amplitude.

Progressivement, les anomalies deviennent plus importantes et permanentes, avec des phases de silence électrique alternant avec une activité de pointes permanentes, rythmique, diffuse, sans qu'il y ait de traduction clinique. L'enfant s'éveille et gémit : l'activité est faite alors de rythmes à 3-4 cycles/seconde, surchargés par des pointes à prédominance postérieure. Les anomalies deviennent plus importantes lors de la réapparition du sommeil sans reprendre un caractère permanent.

En conclusion, le tracé est très perturbé avec de fréquentes anomalies sous forme de pointes à prédominance postérieure à l'état de veille, devenant permanentes et diffuses lors du sommeil."

Le second enregistrement fut réalisé à l'âge de 6 ans et demi

"A l'état de veille, on note une activité de base à 5-6 cycles/seconde mal organisée, plus régulière sur la région antérieure, symétrique.

L'activité ne réagit pas à l'ouverture des yeux.

Elle est surchargée sur les régions postérieures par une composante lente à 2-3 cycles/seconde, irrégulière, et par de très fréquentes anomalies survenant en longues bouffées composées de pointes-ondes lentes assez régulières, diffuses, à prédominance antérieure de 1 à 1,5 cycles/seconde.

Au cours du sommeil, ces anomalies tendent à devenir permanentes ; elles sont mêlées à quelques poly-pointes-ondes et entre-coupées parfois de courtes phases de dépression diffuse des rythmes durant environ 1 seconde. La stimulation lumineuse intermittente est sans effet.

En conclusion, ce tracé reste très perturbé montrant l'existence d'une activité de base mal organisée, surchargée par de fréquentes anomalies sous forme de pointes-ondes à prédominance antérieure, devenant permanentes et diffuses lors du sommeil".

. Les anomalies électriques sont quasi-identiques sur le troisième tracé réalisé trois mois plus tard (6 ans et 9 mois) objectivant une activité peu ample, mal organisée, faite de rythmes à 6-8 cycles/seconde, largement répartie et symétrique. Un essai de S.L.I. à une fréquence d'environ 1 éclair par seconde est resté sans effet.

. Au même âge (6 ans, 9 mois), la recherche de "Potentiels évoqués visuels" n'obtint pratiquement aucun résultat. On retint seulement, lors de la stimulation de l'oeil droit en lumière blanche, une ébauche de réponse lorsque le tracé ne comporte pas de pointes, et sans doute une sommation des pointes lorsqu'il existe un état de mal électrique, ce qui traduit uniquement le passage d'une information visuelle jusqu'au cortex à partir de la stimulation de l'oeil droit (Service d'E.E.G. Pr. Agr. J. COURJON, Hôpital Neurologique, LYON).

1-2-4 . Investigations biologiques

1-2-4-1 . Prélèvements du liquide céphalo-rachidien

L'étude cytologique du L.C.R. n'a pas montré d'anomalie quantitative ou qualitative cellulaire.

Albuminorachie, Glucorachie, Chlorurorachie ont été trouvées à des taux normaux.

Une électrophorèse des protéines du L.C.R. fut considérée comme normale.

Furent également dosées les transaminases du L.C.R. : SGOT = 4,5 mUI/ml (N = 4,5 à 6 mUI/ml) ; SGPT = 1 mUI/ml (N = 0,5 à 0,9 mUI/ml).

1-2-4-2 . Prélèvements sanguins

Furent dosés dans le sérum : (Lab. de Biologie, Pr A. REVOL) :

- Glycémie, Calcémie, Phosphorémie
- Ammoniémie,
- Lactacidémie, Pyruvicémie, Uricémie
- Cholestérolémie,
- Cuivre et Céruloplasmine sériques (Lab. de Radio-éléments, Pr. Ch.A. BIZOLLON)
- Phosphatases alcalines et Phosphatases acides sériques,
- Lactico-deshydrogénases, Créatiné-phosphokinase et Aldolase
- 1-6 diphosphate sériques (Lab. d'enzymologie, Pr. COTTE).

Les valeurs trouvées lors de ces différents dosages, parfois répétés, furent toutes considérées comme normales.

Le taux des Acides gras libres dans le sérum s'élevait à 0,12 mEq/l.

Une chromatographie des Acides aminés sanguins n'a pas montré d'anomalie pathologique dans ce secteur.

Tous les tests sérologiques pratiqués (Toxoplasmose, Rubéole, Syphilis) furent négatifs.

Sur lames de sang, érythrocytes, leucocytes et plaquettes avaient un aspect morphologique normal. A plusieurs examens répétés, il n'a pas été vu d'anomalie des lymphocytes ou des polynucléaires neutrophiles.

Il n'a pas été rencontré de cellules de surcharge, dans le sang comme dans la moelle osseuse, dont les frottis s'avérèrent, à l'examen, normaux (Dr MANEL, Lab. d'Hématologie, Pr. GERMAIN, Hôpital Debrousse).

L'étude cytogénétique du caryotype na décelé aucune anomalie : formule chromosomique à 46 XX (Dr. C. LAURENT, Institut Pasteur).

Furent réalisés les dosages des activités enzymatiques leucocytaires suivantes :

- | | |
|----------------------|---------------------------------|
| - Alpha-Mannosidase | -PNP-beta-Glucosaminidase |
| - Alpha-Fucosidase | -PNP-beta-Galactosidase |
| - Beta-Glucuronidase | -Cerébroside beta-galactosidase |
| - Beta-Glucosidase | -GM I beta-galactosidase |
| | -Sphingomyélinase |

Un taux d'activité normal fut trouvé pour chacun de ces enzymes. Le taux d'activité des Myeloperoxydases leucocytaires n'a malheureusement pas été dosé.

(Dr. VANIER, Dr. GARCIA, Mr BARATON, Mlle FISCHET, laboratoire de la Fondation Gillet, Hôpital Ste Eugénie ; laboratoire d'enzymologie, Pr COTTE, Hôpital Debrousse).

1-2-4-3 . Prélèvements Urinaires

Les examens urinaires de routine se sont tous révélés normaux.

Une chromatographie des amino-acides urinaires fut effectuée et ne montra pas d'anomalie. Il n'a pas été dosé d'hypercarnosinurie.

Deux dosages des mucopolysaccharides acides urinaires n'ont pas montré d'hyperexcrétion de ces métabolites (Lab. d'Analyse, Pr A. REVOL, Hôpital H. GABRIELLE, St Genis-Laval).

I-3 - COMPTE-RENDUS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

I-3-1 . Biopsie cutanée (Dr J. GILLY et Dr R. BOUVIER, Laboratoire d'Anatomo-pathologie, Hôpital Debrousse, LYON) (DH 1251).

Examen histologique : Le fragment comporte un revêtement pavimenteux pluristratifié, kératinisé, d'épaisseur et de structure habituelle reposant sur un derme conjonctif non inflammatoire comportant des annexes cutanées normales. Les colorations au P.A.S. n'ont pas montré de dépôt fixant ce colorant. L'examen au microscope à fluorescence n'a montré aucune autofluorescence anormale, en particulier au niveau des terminaisons nerveuses.

I-3-2 . Biopsie hépatique (Dr J. GILLY) (DG 962)

En microscopie photonique, le parenchyme hépatique ne comporte pas de fibrose péri-lobulaire. Les espaces Porte d'assez petite taille comportent des canaux biliaires mais aucune infiltration inflammatoire. Les hépatocytes ne sont pas nécrotiques. Il n'existe pas de rétention biliaire ni aucune infiltration inflammatoire entre les travées hépatocytaires. Il n'a pas été vu de façon évidente de cellules de surcharge. On peut tout au plus noter que certaines cellules sont un peu plus claires que d'autres hépatocytes, mais sans aspect ni lamellaire ni spumeux de leur cytoplasme qui paraît simplement un peu granulaire, et dont les basales paraissent épaisses. Les colorations au Trichrome n'ont pas montré de fibrose périlobulaire, les colorations au Bleu d'Aniline n'ont montré aucune cellule prenant le colorant comme on le rencontre habituellement dans la maladie de Gaucher. Les colorations au P.A.S. n'ont pas montré de cellules franchement P.A.S.- positives mais seulement la présence d'une zone en périphérie de chacune des cellules discrètement P.A.S. positive. Cet aspect est retrouvé strictement identique sur les colorations au P.A.S. après digestion par la glucamylase.

A la suite de cette biopsie chirurgicale du foie fut réalisée une chromatographie des lipides hépatiques qui ne montra pas d'accumulation de glucosyl céramide (G. BARATON, laboratoire de la Fondation Gillet, Hôpital Ste Eugénie).

I-3-3 . Biopsie rectale (Dr. GUICHARD, Assistant de Sciences Fondamentales attaché au Laboratoire d'Histologie, Pr GIROD U.E.R. Médecine Alexis Carrel, LYON).

Techniques : Coloration au Bleu de Méthylène Azur II pour les semi-fines Contraste à l'acétate d'Uranyl et au citrate de plomb (Réf. 5865 N° 29915)

En microscopie optique ordinaire, le prélèvement a une profondeur correcte et il a été trouvé un plexus ganglionnaire : Les cellules paraissent un peu grosses mais ne contiennent aucune granulation. Leur cytoplasme est parfaitement homogène sans aucun aspect spumeux. Le noyau est arrondi normal, et contient un gros nucléole.

L'aspect paraît tout à fait normal.

En revanche, au niveau de la muqueuse, il existe des cellules géantes squameuses aux vacuoles oblongues et aux noyaux repoussés en périphérie ; des coupes ultra-fines sont faites sur ce bloc.

L'observation en microscopie électronique confirme un aspect normal des cellules ganglionnaires. Il n'existe pas sur le fragment de cytoplasme observé de matériel de surcharge.

En revanche, sur les coupes intéressant la muqueuse rectale, on retrouve les cellules géantes observées en microscopie optique.

Il s'agit de cellules arrondies ou étirées, possédant un petit noyau repoussé en périphérie et comprimé par du matériel de surcharge enclos dans des vacuoles (fig. II). Les autres organites cellulaires sont rares : on observe quelques mitochondries. Dans les vacuoles limitées par une membrane, le matériel de surcharge se présente comme de fines tubules de diamètre irrégulier et de longueur variable suivant l'incidence de coupe (fig. 13). Ils apparaissent en coupe longitudinale comme deux filaments parallèles, en coupe transversale comme des anneaux. L'aspect est quelquefois torsadé, occasionnellement ramifié. Le diamètre moyen de ces tubules est de 300 angströms. L'aspect de cette surcharge au niveau de ces cellules qui sont très probablement des macrophages correspond à l'ultra-structure du céramide glucose.

I-3-4 . Biopsie cérébrale

1-3-4-1 . Prélèvement cérébral droit par incision linéaire précoronale et craniectomie ; aspect atrophique du cortex ; excision d'un bloc cortical de 1 cm³ incluant substance blanche et substance grise (Pr. LAPRAS, service du Pr. J. LECUIRE, Hôpital Neurologique).

1-3-4-2 . Etude Anatomo-pathologique : (L. 13513)

(Professeur M. TOMMASI, Laboratoire de Neuropathologie Hôpital Neurologique ; Dr H. CARRIER, Département de microscopie électronique du Laboratoire de Neuropathologie, attaché de recherches à l'I.N.S.E.R.M.)

- Matériel et méthodes :

Biopsie cérébrale frontale droite de volume restreint.

Coupes à congélation ou inclusion en paraffine après fixation formolée. Coloration H.P.S., P.A.S. (Mc Manus), Soudan III, Cristal Violet, ZIEHL-NIELSEN et Test de SCHMORL pour la lipofuscine. Colorations de MALLORY et de WOELCKE pour la myéline. Coupes non colorées pour la recherche de l'autofluorescence avec divers filtres (Microscope Zeiss Ultraphot II, lampe HBO 200).

Fixation extemporanée dans la glutaraldéhyde tamponnée au cacodylate de soude (pH 7,4-350 mOsm). Post-fixation au tétroxyde d'osmium avec le même tampon (pH 7,4 - 340 mOsm).

Inclusion dans l'épon. Coupes semi-fines colorées à chaud avec la para-phénylène diamine. Contraste à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb. Microscopie électronique Hitachi HU-12 équipé d'un goniomètre (Pr. P. DE CECCATTY).

Examen des lipides cérébraux par chromatographie en couche mince sur silicagel-G dans le système chloroforme-méthanol-eau (60 : 32 : 7, en volumes). Cortex et substance blanche ont été analysés séparément (Dr M.T. VANIER).

- Résultats : (Planches I et II)

L'examen en microscopie photonique (L. 13513) (Dr H. CARRIER) montre un cortex relativement peu dépeuplé. Un certain nombre de neurones paraissent ballonnés, avec d'éventuels refoulements du noyau en périphérie. Les dégénérescences utriculaires sont exceptionnelles.

Des corps d'inclusion sont observés, sur les coupes semi-fines, dans les cytoplasmes astrocytaires, endothéliaux ou péricyaires et neuronaux. Leur nombre est très variable (fig. 1). Ces modifications neuronales discrètes ne s'accompagnent pas de gliose ni d'inflammation.

La substance blanche est correctement myélinisée, avec une légère gliose diffuse, sans aspect leucodystrophique.

Les procédés histochimiques employés et la recherche de l'autofluorescence ne traduisent pas de façon nette la nature lipofuscinique des dépôts intra-cytoplasmiques.

Etude ultra-structurale (Dr H. CARRIER)

Un examen d'ensemble confirme l'intégrité de la myélinisation la discrétion de la gliose et de la dépopulation neuronale.

Les cytoplasmes présentent une surcharge par des corps d'inclusion qui n'est pas très prononcée dans l'ensemble et qu'on analyse :

- Des inclusions lipofusciniques sont observées dans les cytoplasmes astrocytaires, dans leurs pieds vasculaires et dans les cytoplasmes péricyaires et endothéliaux capillaires (fig. 2, 8). Ce matériel présente la double composante classique : l'une est grenue et opaque aux électrons, l'autre est microvacuolaire, transparente et homogène, faisant occasionnellement saillie sous

la membrane-unité qui limite constamment ce type d'inclusion. On retrouve l'une ou l'autre de ces composantes lipofusciniques, parfois les deux, au sein d'inclusions d'une autre nature qui constituent la surcharge principale des péricaryons à savoir : les corps zébrés.

- L'inclusion la plus nombreuse est inégalement répartie dans les neurones et absente dans près de la moitié : il s'agit de "corps zébrés" parfaitement identifiables à leur structure lamellaire parallèle de périodicité de 6,8 nanomètre.

Leur taille varie de 0,5 à 3 microns. Leur forme est arrondie, plus ou moins régulièrement. Les lamelles sont groupées en faisceaux formés de deux à vingt unités, séparées par des fentes claires allongées (fig. 3 et 4). Toutes les inclusions de ce type sont limitées par une membrane-unité.

L'étude goniométrique montre que chaque lamelle élémentaire est constituée par l'accolement de deux sous-unités qui ont un profil de membrane.

De rares inclusions contiennent le même type de lamelles, orientées de façon plus circulaire. Elles correspondent aux cytosomes multilamellés mais paraissent de même nature que les corps zébrés (fig. 10)

La plupart de ces corps zébrés contiennent l'une ou l'autre des composantes lipofusciniques précédemment décrites. De sorte que tous les aspects transitionnels sont observés qui sont interprétés comme autant de stades intermédiaires d'une dégradation autolysosomiale des corps zébrés aboutissant à l'inclusion lipofuscinique typique (fig. 2).

- Des "corps curvilignes" sont observés dans tous les cytoplasmes neuronaux examinés. Ils sont plus nombreux dans les péricaryons ne contenant pas d'autres types d'inclusion (fig. 5,6). On les retrouve volontiers au voisinage d'un ergastoplasme abondant et des polysomes (corps de Nissl).

Ces "corps curvilignes" sont formés d'une matrice grenue et opaque aux électrons, sur laquelle se détachent des profils membranaires dont une étude goniométrique permet de dire qu'il s'agit de structures tubulaires, de diamètre moyen mesurant 20 nanomètres, évidemment curvilignes et parfois circulaires. Ces tubes sont ramifiés (fig. 7). Les contours de cette inclusion sont irréguliers, et ne sont limités par aucune membrane.

Ils présentent d'occasionnelles arborisations paraissant en continuité avec les citernes du réticulum lisse voisin.

Certaines de ces citernes apparaissent étroitement accolées et présentent alors un épaississement de leur membrane.

La chromatographie en couche mince montre une composition lipidique sensiblement normale dans la substance blanche et dans le cortex, par comparaison avec celle observée chez des enfants normaux d'âge équivalent (Dr VANIER).

L'exiguité de la biopsie n'a pas permis une analyse quantitative des différentes classes de lipides."

1-3-5 . Prélèvements effectués à l'autopsie : Résultats des examens histologiques (Dr J. GILLY) : (Réf. DI 49)

1-3-5-1 . Foie

Le parenchyme hépatique est discrètement oedémateux dans son ensemble, sans aucune fibrose ni infiltration inflammatoire. Les espaces porte sont de constitution normale avec canaux biliaires perméables. On note seulement quelques zones de petite taille, d'allure nécrotique congestive, sans répartition topographique précise et sans aucun signe spécifique. Il n'a pas été vu de cellules de surcharge.

PLANCHE N° 1 -----

- Figure 1 : Quelques inclusions colorées en noir sont visibles dans un cytoplasme neuronal (n), astrocytaire (a) et endothélial (e). Cette surcharge granuleuse d'aspect lipidique n'est pas très importante. Semi-fine : Paraphénylène-diamine (x 422).
- Figure 2 : Corps curvilignes, corps zébrés et inclusions lipofusciniques plus ou moins mêlés dans un cytoplasme neuronal ; noyau (N), nucléole (n) (x 20 900).
- Figures 3 et 4 : Corps zébré et détail : structure multilamellaire périodique et parallèle, organisation fasciculaire de groupes de lamelles (détail), limitation nette par une membrane unitaire. Quelques microvacuoles sont visibles (flèches), évoquant la composante claire et homogène de la lipofuscine. (fig 3 : x 90.700 ; fig 4 : x 662.100)
- Figure 5 : Corps curvilignes (flèches) plus petits et plus nombreux dans un péricaryon dépourvu de corps zébré (x 18.500).

PLANCHE N° II -----

- Figure 6 : Corps curviligne dans un prolongement axonal ; un bouton synaptique est visible (x 36.800).
- Figure 7 : Corps curviligne : Matrice grenue, contours irréguliers sans limitation par une membrane, profils membranaires vraisemblablement tubulaires, ramifiés et de calibre régulier. La flèche indique une section transversale d'un tube (x 159.210).
- Figure 8 : Inclusions lipofusciniques dans un cytoplasme péricytaire (x 19 500)
- Figure 9 : Cytosome à contenu grenu contenant une ébauche ou un reste de structure lamellaire (x 142 800).
- Figure 10 : Cytosome complexe incluant une structure multilamellaire (corps zébré) une autre granulo-membranaire (corps curviligne) et les composantes classiques de la lipofuscine (x 22 790).

PLANCHE N° III -----

- Figure 11 : Cellule histiocytaire de la muqueuse rectale avec noyau (N) excentré et cytoplasme rempli par du matériel de surcharge abondant et enclos dans des vacuoles (v) entourées d'une membrane (x 23000).
- Figure 12 : Détail de la photographie précédente avec inclusion plus dense que les vacuoles (v), limitée par une membrane (flèche) et remplie de profils courbes et circulaires pouvant évoquer un "cytosome multilamellaire", mais avec matrice beaucoup moins dense (x 36000).
- Figure 13 : Ultrastructure d'une vacuole histiocytaire composé de profils tubulaires entremêlés, d'aspect variable suivant l'angle de section, quelquefois "torsadés" (flèche). (x 42 000).

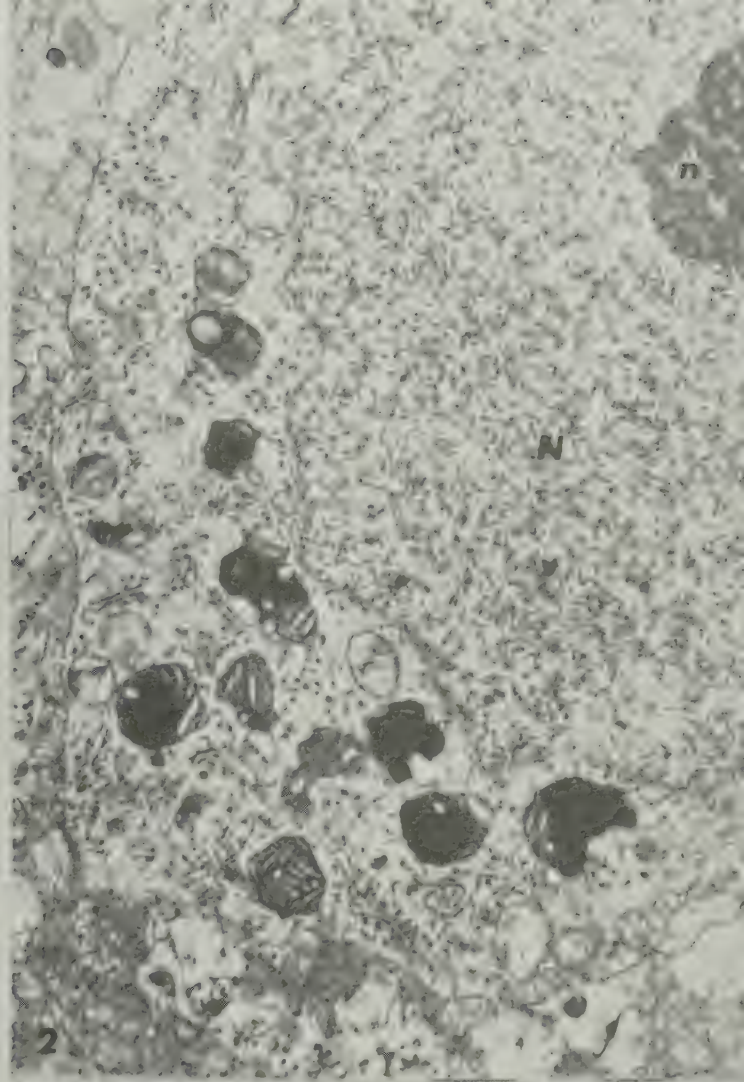
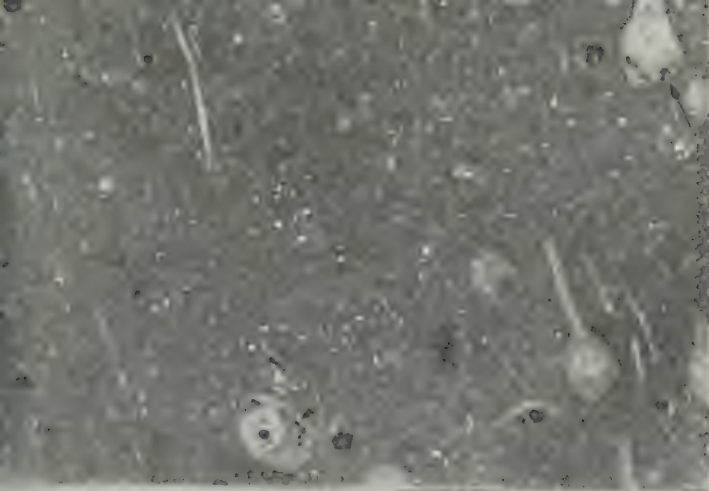
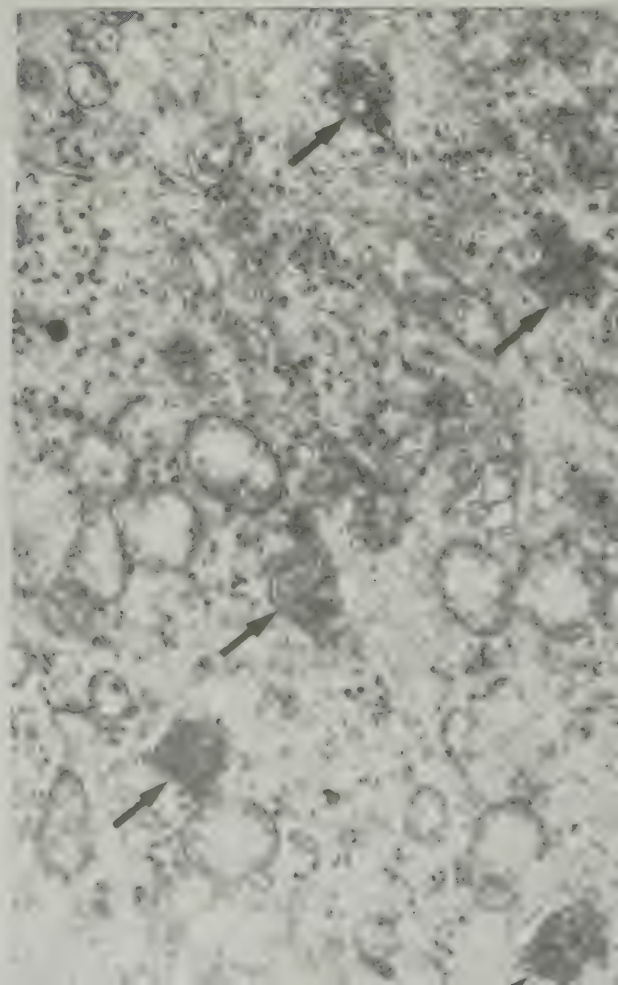
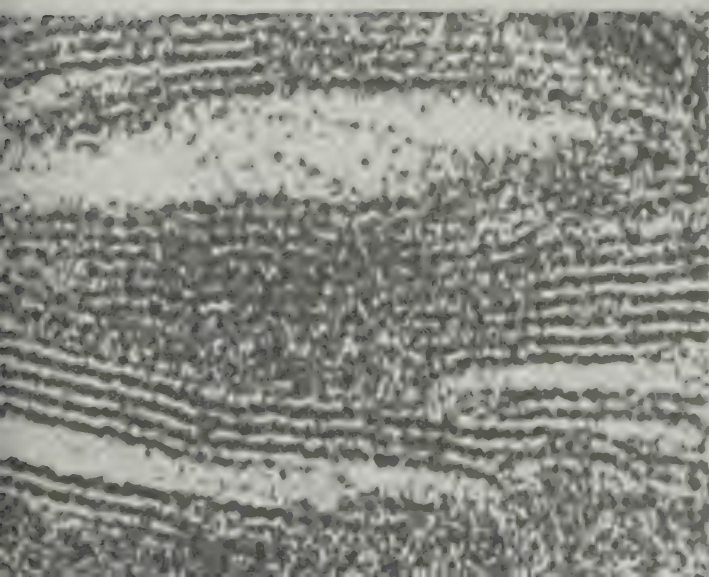
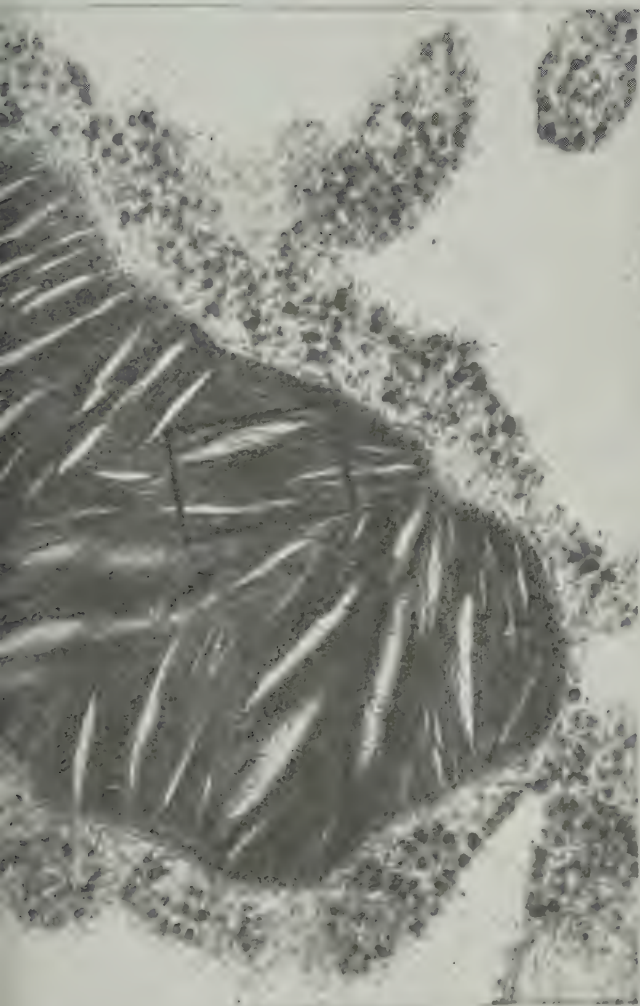


Planche I



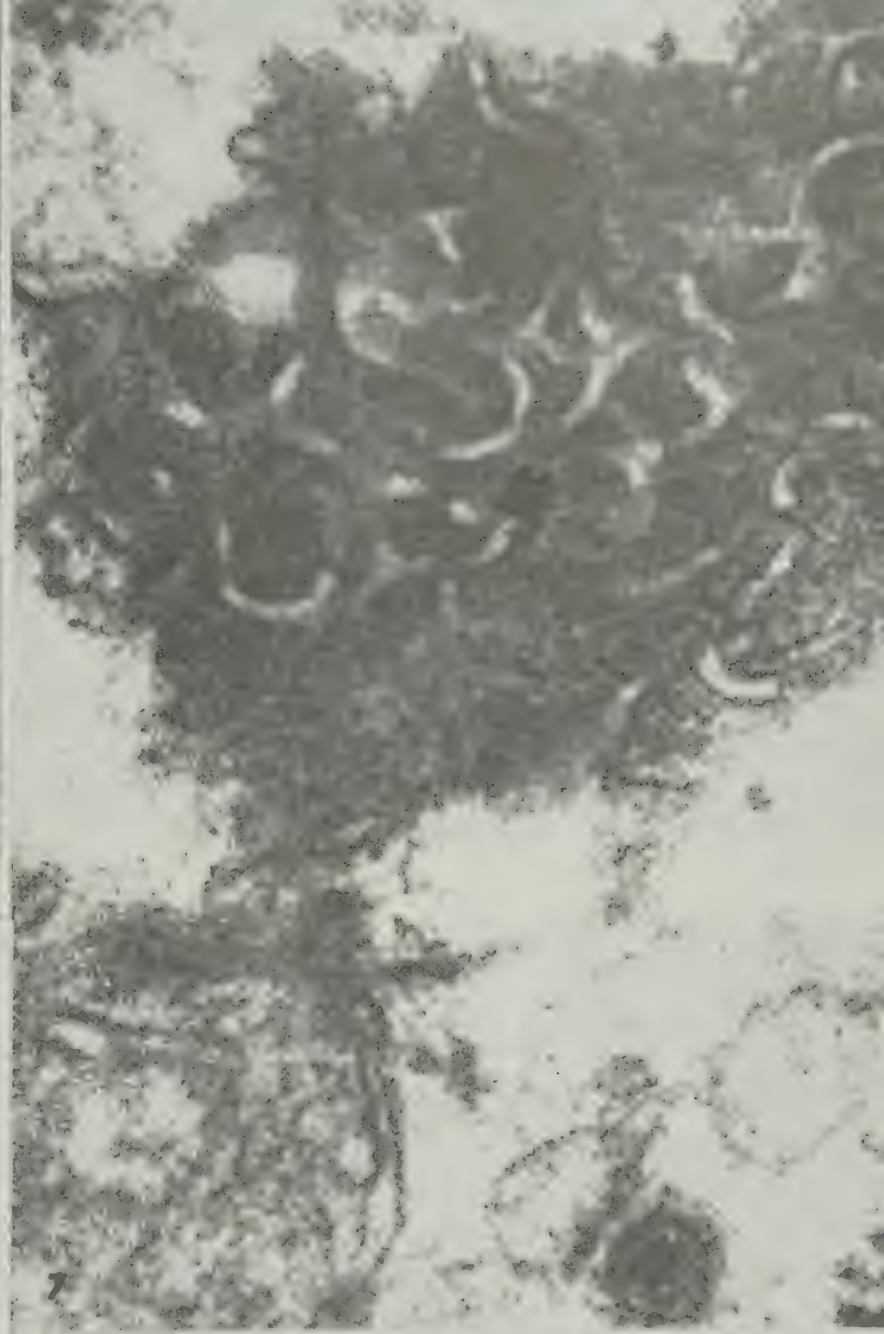
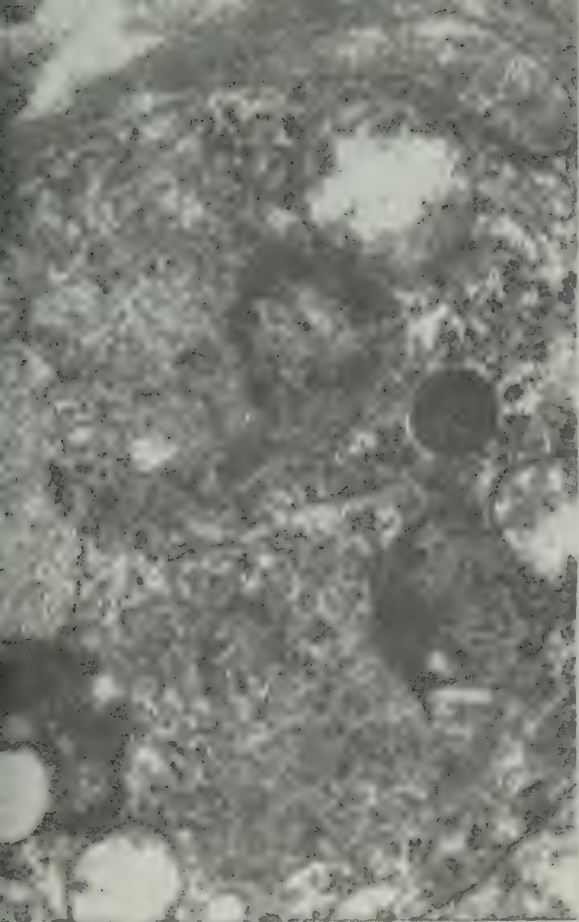
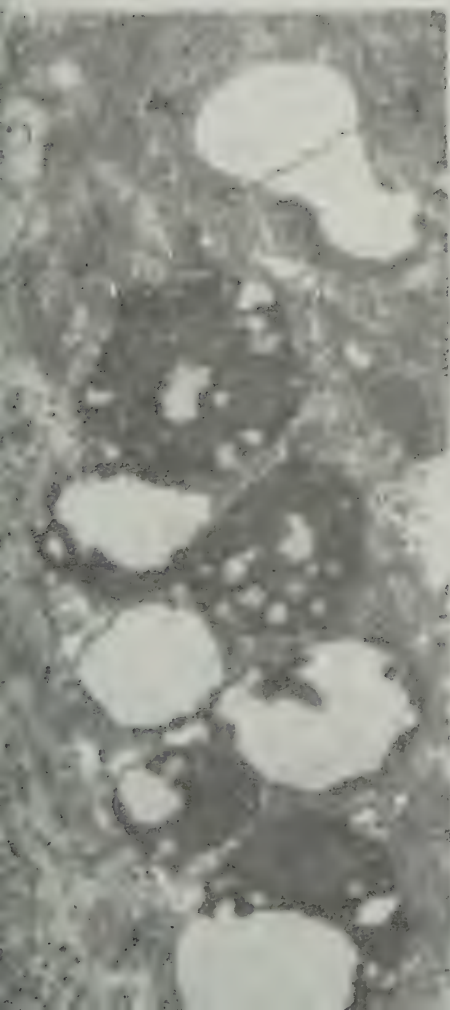


Planche II



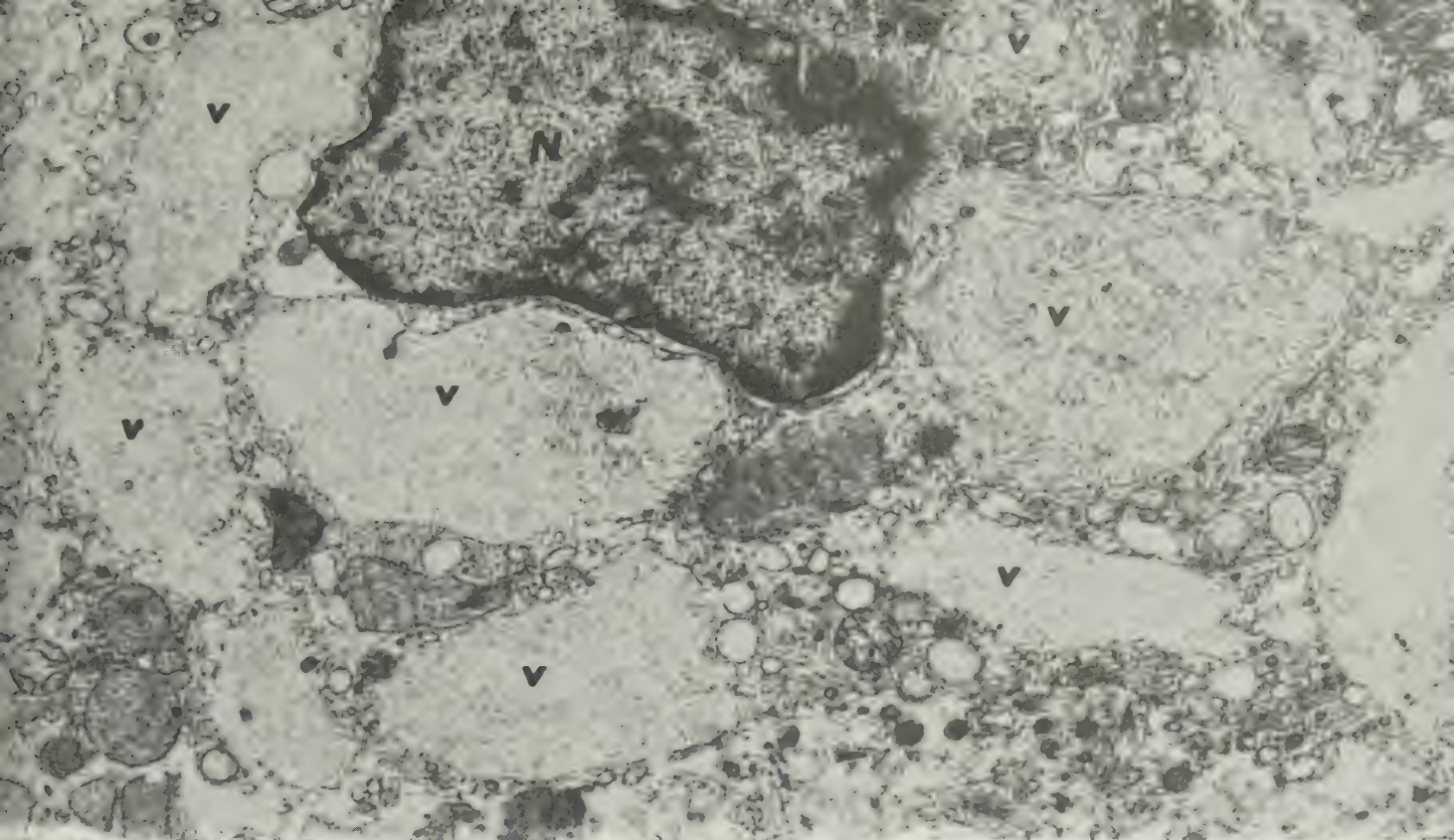
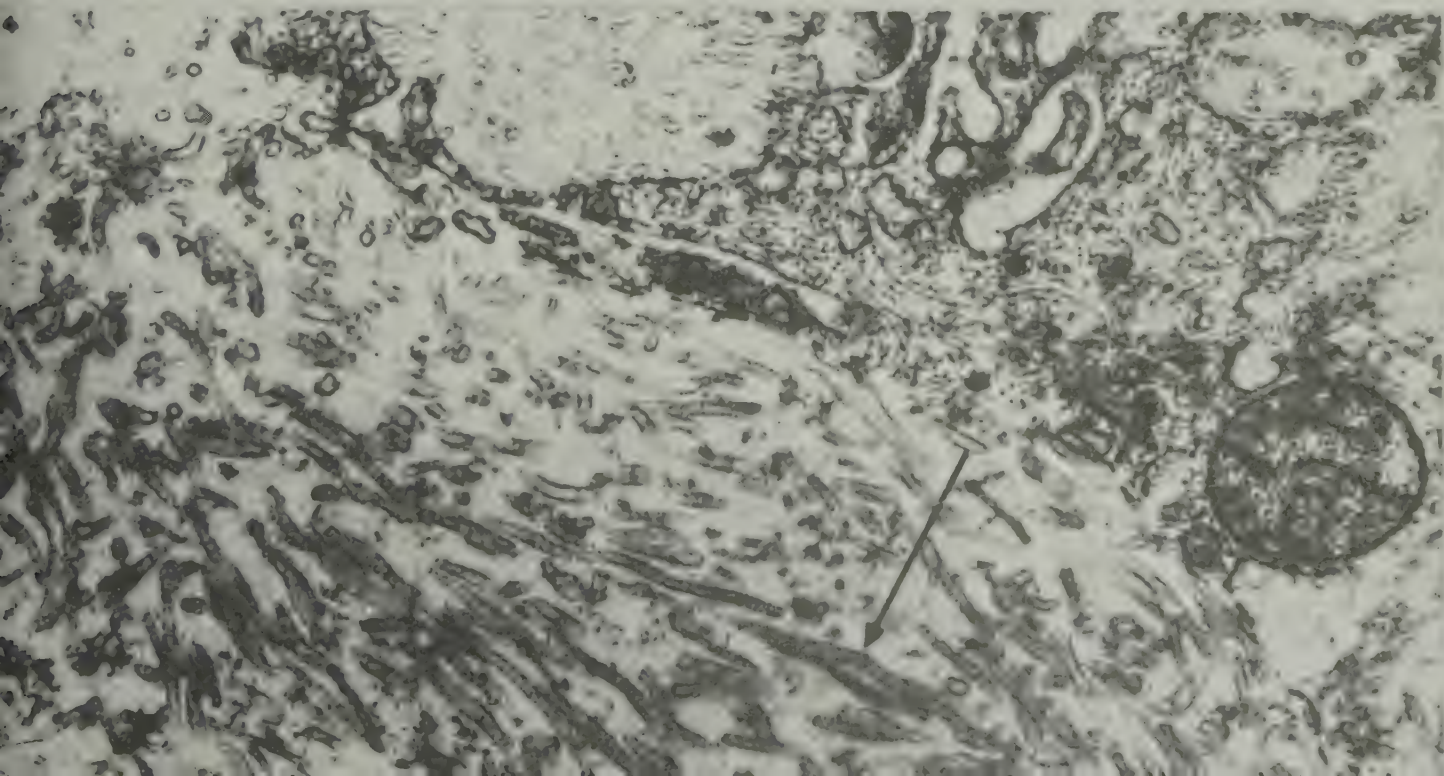
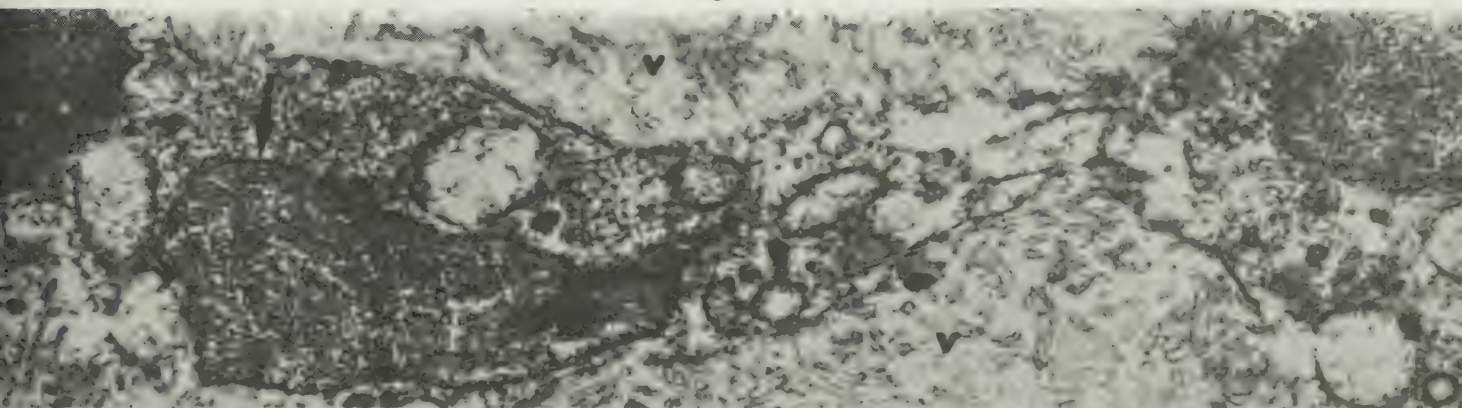


Planche III



1-3-5-2 . Rate

Le parenchyme splénique comporte une pulpe blanche encore bien identifiable avec hyperplasie discrète de la pulpe rouge, sans aucun phénomène inflammatoire ou spécifique. Il n'a pas été vu là non plus de cellule de surcharge.

1-3-5-3 . Pancréas-Surrénales-Myocarde

Sans lésion pathologique notable.

1-3-5-4 . Ovaires droit et gauche

Les deux parenchyms ovariens sont de structure superposable avec présence de follicules primordiaux, de très rares follicules primaires, d'un follicule cavitaire et de plusieurs follicules kystiques involutifs associés à de nombreuses images d'atrésie folliculaire.

1-3-5-5 . Reins droit et gauche

Tant sur les colorations standard que sur les colorations au Trichrome ou au P.A.S., l'architecture des parenchyms rénaux apparaît comme normale sans aucune anomalie constitutionnelle, sans aucune infiltration inflammatoire, sans aucun signe de surcharge.

1-3-5-6 . Appendice

La paroi appendiculaire, de structure par ailleurs normale avec présence d'îlots lymphoïdes, comporte dans les zones de jonction des musculuses, la présence de cellules ganglionnaires dont certaines paraissent sensiblement normales d'aspect avec un cytoplasme acidophile paraissant homogène, alors que d'autres cellules paraissent avoir un cytoplasme clair spumeux. Sur les colorations au P.A.S., aucune cellule ganglionnaire P.A.S.-positive n'est aperçue ni aucune cellule P.A.S.-positive dans le chorion.

1-3-5-7 . Rectum

La muqueuse et la sous-muqueuse rectales n'ont pas été intéressées par le prélèvement. Seule la musculuse est présente, avec au niveau de la zone de jonction, un aspect très superposable à celui de l'appendice, avec présence de certaines cellules ganglionnaires paraissant normales et d'autres cellules à cytoplasme spumeux, clair, non P.A.S.-positif.

1-3-5-8 . Lobes pulmonaires

L.S.G. : Le parenchyme pulmonaire bien déplissé dans son ensemble, comporte des lésions diffuses d'alvéolite leucocytaire ou fibrino-leucocytaire avec réaction du feuillet viscéral de la plèvre qui est épaissi, hémorragique, et comporte sur son versant externe des dépôts fibrineux discrètement inflammatoires.

L.I.G. : L'aspect est identique à celui du lobe supérieur avec présence d'une alvéolite leucocytaire et fibrino-leucocytaire avec réaction du feuillet viscéral de la plèvre qui comporte des dépôts fibrineux sur son versant externe et par places des aspects d'infiltration fibrino-leucocytaires du feuillet lui-même.

L.I.D. : Parenchyme pulmonaire bien déplissé, avec présence de lésions d'alvéolite fibrino-leucocytaire et d'infiltration oedémateuse et discrètement hémorragique du feuillet viscéral de la plèvre.

L.M.D. : Parenchyme pulmonaire très bien déplissé, avec des lésions d'emphysème alvéolaire avec amincissement et rupture des cloisons inter-alvéolaires, sans aucun phénomène inflammatoire ou spécifique.

L.S.D. : Parenchyme pulmonaire bien déplissé avec de vastes plages de lésions emphysemateuses et une plage d'alvéolite hémorragique comportant quelques éléments inflammatoires témoignant d'une alvéolite leucocytaire débutante.

1.3.59 : L'étude histologique et ultrastructurale "post-mortem" du système nerveux central n'a pu être rapportée dans cette thèse. (Laboratoire de Neuro-pathologie, Pr. TOMMASI, Hôpital Neurologique, Ref : 16233).
 Sur les prélèvements d'autopsie, fut réalisée une étude des différents lipides cérébraux ; les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau n° 1 et 2. Les valeurs des contrôles sont tirées de SVENNERHOLM et al., 1974 (93).
 Les gangliosides, non encore analysés à ce jour, furent trouvés à des taux voisins de la normale lors de la biopsie.
 Cette étude révèle une composition normale des lipides cérébraux ; il existe une très discrète diminution des cérébrosides, mais aucun autre élément ne peut être retenu. (Docteur M.T. VANIER).

T A B L E A U I

Composition lipidique intra-cérébrale de CH... Sylvie par rapport à celle de témoins normaux (3 - 16 ans).

Composé	Cortex Cérébral			Substance blanche		
	Sylvie	Contrôles M SD (3-16ans)		Sylvie	Contrôles M SD	
Eau (%)	84.1	84.0	1.8	75.0	70.1	1.9
Cholestérol x	34.9	28.2	3.3	112.1	121.4	11.8
Phospholipides x	46.1	47.1	6.6	103.2	112.3	9.7
EPG	35.3	35.3	0.8	36.0	35.4	2.1
SPG	13.7	14.6	1.1	18.9	19.1	2.3
IPG	2.0	3.0	1.0	1.7	2.2	0.9
CPG	38.3	37.0	1.5	27.5	27.0	1.3
Sph	9.1	10.2	0.8	16.0	16.3	1.3
Cérébrosides	-	-	-	33.0	47.2	3.6
Sulfatides	-	-	-	10.1	11.2	2.3

x Les valeurs sont exprimées en micro-moles/grammes de tissu frais sauf pour l'EAU (%) et la répartition des différents phospholipides (mole-%) /

EPG : Ethanoleamine-phosphoglycérides
 SPG : Sérine-phosphoglycérides
 IPG : Inositol-phosphoglycérides
 CPG : Choline-phosphoglycérides
 Sph : Sphingomyélines

T A B L E A U 2

Etude de la répartition des Ethanolamine-phosphoglycérides (EPG) du tissu cérébral.

Acide gras	Cortex cérébral			Substance blanche		
	Sylvie	Contrôles		Sylvie	Contrôles	
		M	SD		M	SD
	(Valeurs en % des esters méthyliques)					
16:0	7.6	5.7	0.8	5.4	4.3	0.4
16:1	0.8	0.6	0.1	1.2	0.8	0.3
18:0	28.4	29.0	2.1	8.2	8.7	1.2
18:1	10.7	9.3	0.9	31.0	34.1	2.8
20:1	—	0.5	0.4	5.7	6.0	0.9
20:3 (n-6)	2.0	1.5	0.6	3.4	2.5	0.5
20:4 (n-6)	15.3	16.1	1.3	10.8	10.8	0.7
22:4 (n-6)	9.0	10.0	1.5	22.6	21.4	2.7
22:5 (n-6)	4.4	2.2	0.8	2.0	1.2	0.4
22:6 (n-3)	21.2	23.6	2.4	5.4	6.5	0.8

C H A P I T R E I I

OBSERVATIONS D E L A L I T T E R A T U R E

2.1 - INTRODUCTION

Notre observation concerne donc une enfant présentant un ensemble de symptômes caractéristiques de dégénérescences cérébromaculaires à révélation infantile tardive, avec :

- début relativement précoce, l'âge de survenue des premiers signes s'étalant de 17 à 25 mois,
- régression psycho-motrice rapide et ataxie précédant de plusieurs mois l'apparition de convulsions généralisées à l'âge de 3 ans.
- amaurose progressive avec atrophie optique, accès myocloniques sur fond d'hypotonie généralisée et microcéphalie.
- grabataire et comateuse ("burnt out stage" des anglo-saxons) pendant près de trois ans, l'enfant décède à l'âge de 6 ans et 11 mois des suites d'infection broncho-pulmonaire.

A propos de l'étude anatomo-clinique de ce cas dont le diagnostic n'a pu s'affirmer qu'à l'aide des données anatomo-pathologiques et plus particulièrement de celles d'une biopsie cérébrale réalisée à l'âge de 5 ans et 3 mois, effectuons dans ce chapitre une revue de la littérature de ces dix dernières années concernant de telles encéphalopathies progressives "non gangliosidiques".

Nous ne retiendrons dans cet exposé que les formes se rapprochant cliniquement et/ou anatomiquement de notre cas personnel.

Nous distinguerons ainsi :

1/ La forme infantile tardive d'idiotie amaurotique familiale (ou maladie de JANSKY-BIELSCHOWSKY) débutant cliniquement entre l'âge de 2 et 5 ans.

2/ La forme infantile d'idiotie amaurotique (ou encéphalopathie "de type finlandais", ou maladie de HAGBERG-SANTAVUORI) débutant avant l'âge de 18 mois.

2.2 - IDIOTIES AMAUROTQUES INFANTILES TARDIVES (TYPE JANSKY-BIELSCHOWSKY)

ZEMAN et DONAHUE (1963) (106)

rapportèrent les résultats d'observations microscopiques faites sur du matériel de biopsie cérébrale et d'autopsie chez quatre enfants atteints de forme infantile tardive et juvénile d'idiotie amaurotique.

Les principaux signes cliniques présentés par ces malades sont brièvement résumés dans le tableau suivant :

Cas	Age au début de la maladie	Age au moment de la biopsie	Symptômes principaux et évolution
1	1 an, 1 mois	1 an, 11 mois	- Retard mental, spasticité, secousses myocloniques, atrophie optique primaire.
2	3 ans, 3 mois	4 ans	- Régression mentale suivie de convulsions généralisées, spasticité, atrophie optique.
3	5 ans, 6 mois	9 ans	- Maladresse, régression mentale, convulsions généralisées, émaciation atrophie optique.
4	3 ans, 3 mois	6 ans, 6 mois	- Convulsions, ataxie, atrophie optique avec "rétinite pigmentaire"

Les auteurs décriront une accumulation dans le système nerveux central de corps lipidiques granuleux, acido-résistants et soudanophiles, nettement fluorescents sous lumière ultra-violette, répartis à la fois dans les périkaryons, les cellules gliales et endothéliales.

En microscopie électronique, ces inclusions, d'aspect "pleiomorphe", limitées par une membrane, présentent essentiellement deux types de structure interne : Agrégats irréguliers de structures arrondies, ovalaires ou tubulaires donnant à la section un aspect "multiloculaire" pour les plus grosses inclusions matériel granuleux dense, pour les plus petits organites, dans lequel sont fréquemment aperçues des structures tubulaires.

L'ultrastructure de tels "corps lipidiques multiloculaires" fut retrouvée de façon identique chez les quatre malades. Ces inclusions furent aisément différenciées des "corps membraneux cytoplasmiques" décrits par TERRY et WEISS (1963) (94) dans la maladie de TAY-SACHS. Les auteurs ont pensé qu'elles pouvaient dériver d'une dégénérescence mitochondriale.

KOENIG et al (1964) (56)

rapportèrent l'étude morphologique et histochimique de biopsies cérébrales corticales dans trois cas de "Neurolipidoses" de type infantile tardif (1 cas) et juvénile (2 cas).

Ils émirent l'hypothèse d'une relation possible entre des inclusions glycolipo-protéiques lamellées (à activité phosphatase acide très réduite) observées dans des neurones et cellules gliales "ballonnés", et d'autres inclusions glycolipo-protéiques autofluorescentes (à forte activité phosphatase acide) retrouvées dans des neurones à cytoplasme non distendu.

Cette hypothèse est suggérée par les auteurs du fait de la présence de granulations morphologiquement et histochimiquement "intermédiaires".

KLINKEN-RASMUSSEN et DYGGVE (1965) (55)

rapportent le cas d'un jeune garçon qui à l'âge de 2 ans et demi présenta des crises d'épilepsie type Grand Mal en même temps que l'enfant devenait inquiet agité et de moins en moins sociable.

A 3 ans, son état mental s'était manifestement détérioré, les crises convulsives devenant de plus en plus fréquentes, associées à d'importants signes cérébelleux.

L'E.E.G. montre alors une activité généralisée d'ondes lentes de haute amplitude le pneumo-encéphalogramme une atrophie cérébrale déjà marquée, diffuse et symétrique.

Au fond d'oeil, les papilles sont pâles.

L'enfant peu à peu ne parle plus, perd tout contact avec son environnement devient grabataire.

Cécité, convulsions myocloniques, mouvements athétoïdes des membres, opisthotonos et signes pyramidaux animent l'enfant dans les six derniers mois qui précèdent son décès, à l'âge de 4 ans et demi.

Outre la réduction d'un certain nombre de cellules neuronales dans le cerveau, réalisant par endroits un état "spongieux", l'autopsie révéla l'accumulation dans le cytoplasme des cellules ganglionnaires d'une substance "lipoprotéique" et de "corpuscules myocloniques" principalement "lipidiques" dans le locus niger, le noyau dentelé et le thalamus identiques à ceux décrits par SEITELBERGER et al. (1962) (82).

Les auteurs rangèrent leur observation dans le groupe des idioties amaurotiques infantiles tardives du type myoclonique.

DONAHUE et al. (1967) (23)

firent état de 8 observations de "Maladie de BATTEN" (certaines avaient déjà fait l'objet d'une publication en 1963).

Sept de ces observations représentent des formes infantiles tardives début entre 1 et 4 ans, décès entre 6 et 8 ans.

Les troubles neurologiques sont similaires dans tous les cas : démence progressive, crises convulsives, myoclonies, cécité et atrophie optique avec "rétinite pigmentaire" (cas 2,3,5).

Ils notèrent des signes histologiques d'atrophie cérébrale diffuse et de distension neuronale modérée.

L'aspect ultrastructural montre que la surcharge neuronale et gliale est constituée par des organites polycycliques à contenu granuleux et lamellaire. Dans quatre de leurs cas (cas 2,3,4,5) furent observés des "cytosomes multiloculaires" caractéristiques.

Les auteurs soutiennent que la forme infantile tardive n'a pas d'individualité propre et ne constitue qu'une forme précoce de la Maladie de Batten. Ils considèrent également que les organites intra-neuronaux ne sont pas constitués de lipides mais de lipofuscine : ce pigment qui existe normalement en faible quantité dans les neurones s'accroît avec le vieillissement, d'où l'idée que son accumulation précoce traduirait un processus "dégénératif". (pour eux, la Maladie de Batten serait en réalité une affection dégénérative bien distincte des lipidoses et en particulier des gangliosidoses).

SEITELBERGER et al. (1967) (83)

rapportèrent 8 cas de "variante myoclonique" de lipidose cérébrale.

L'affection se manifeste en moyenne vers 3 ans, évoluant vers la mort dans un état démentiel entre 6 et 9 ans.

L'évolution est caractérisée par des crises convulsives accompagnées de myoclonies, et dans 6 cas sur 8 par la survenue d'une atrophie optique.

Il existe une atrophie cérébrale et cérébelleuse considérable : le poids des cerveaux n'est que de 370 à 650 grammes. Outre cette atrophie globale macroscopique de toutes les formations du système nerveux central, sont caractéristiques pour les auteurs :

- une surcharge intraneuronale ("amaurotic cell alteration") ubiquitaire avec des neurones pas très gonflés et contenant une substance difficilement solvable,

- en quelques endroits, des pertes cellulaires graves aboutissant à un tableau d'atrophie systématisée ou de "status spongiosus" neurogène, une atrophie corticale du cervelet prédominant dans les systèmes cerebellipètes,

- la présence de "formations globoides" de nature protéique dans certains groupes de neurones du globe pâle, du noyau dentelé du cervelet, surtout du thalamus et du locus niger.

Pour souligner leur différence avec les corps de Lafora, l'auteur les désigne du terme de "corpuscules myocloniques de type protéique" d'où le nom donné à la maladie.

Dans 4 cas sur 8 où les viscères ont été examinés, il existait des lésions des réticulocytes de la rate et des cellules de Kupffer du foie, avec accumulation d'une substance présentant les mêmes affinités tinctoriales que les corpuscules myocloniques cérébraux.

SLUGA et MAJDETZKI (1967) (85)

Les premiers symptômes de la maladie qui frappa cette jeune fille alors âgée de 5 ans, issue de parents bien portants, dont les auteurs rapportent ici le cas, furent des crises épileptiques suivies d'une régression mentale progressive avec atrophie optique, secousses myocloniques, signes pyramidaux et extra-pyramidaux en fin d'évolution, 4 ans et demi plus tard.

L'enfant décéda au début de sa dixième année.

Trois frères et sœurs présentèrent dans la même famille une maladie dont le tableau clinique et l'évolution furent grossièrement identiques.

Deux biopsies cérébrales furent réalisées, à l'âge de 8 et 9 ans, montrant l'accumulation intraneuronale modérée, sans "ballonnisation" cellulaire, d'un matériel de surcharge granuleux, de nature lipidique, dont l'ultrastructure prenait la forme d'inclusions d'aspect polymorphe :

Les "corps membraneux" sont les structures de base des différents types d'organites rencontrés.

Or, la constatation de multiple stades morphologiques intermédiaires, variables en structure interne mais paraissant issus, à l'origine, de ces "corps membraneux oligocentriques" a incité les auteurs à soulever l'hypothèse d'un processus pathologique unique et continu conduisant en fin de course à la formation de dépôts lipo-pigmentaires.

La participation possible, à un stade précoce, des mitochondries dans la formation des corps membraneux, a elle aussi, été discutée.

DUFFY et al. (1968) (25)

publièrent l'observation d'un jeune garçon dont le développement fut normal jusqu'à l'âge de 3 ans.

C'est alors qu'il présenta un ensemble de manifestations épileptiformes, fréquentes et polymorphes, avec ataxie et détérioration psycho-motrice progressive. Le tracé E.E.G. s'avéra lent et désorganisé avec nombreuses anomalies paroxysmiques.

Apparurent ensuite des mouvements myocloniques de la face et des membres ainsi qu'une atrophie optique bilatérale à l'examen du fond d'oeil.

Devenu grabataire, il décéda à l'âge de 6 ans d'une infection respiratoire.

A L'autopsie, le cerveau pesait 710 grammes, le cervelet était trouvé très atrophique.

Outre une dépopulation neuronale marquée dans le cortex, l'étude histologique met en évidence dans chaque cellule nerveuse restante l'accumulation d'un matériel eosinophile granuleux aux propriétés histo-chimiques lipopigmentaires.

De telles anomalies sont retrouvées de façon diffuse dans les noyaux gris sous-corticaux, le cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière...

Dans le cervelet, les cellules de Purkinje sont trouvées très distendues par le matériel accumulé ; les cellules granulaires sont pratiquement absentes et remplacées par une astrogliose aussi importante dans cette couche que dans la couche des cellules de Bergmann.

Dans le thalamus et le "locus niger, ce matériel prend l'aspect d'inclusions hyalines denses ("inclusion-like bodies").

En microscopie électronique, cette surcharge est formée d'organites composés de courts profils lamellaires ou tubulaires, plus ou moins "tassés" et entremêlés dans une matrice granuleuse : ces organites, nommés "corps curvilignes" par les auteurs, exceptionnellement limités par une membrane, furent aussi observés dans la rate et le colon.

Les auteurs notèrent en outre la présence assez rare néanmoins d'organites évoquant les "corps zébrés" sans aspect de transition cependant entre ces différents types d'inclusions.

Les analyses biochimiques démontrèrent l'absence de désordre gangliosidique, l'absence d'accumulation lipidique spécifique. Les auteurs n'en évoquent pas moins l'hypothèse d'un désordre métabolique prenant la forme d'une "lipidose" qu'ils appellent "Neuroviscéral storage disease with curvilinear bodies".

GONATAS et al. (1968) (34)

publièrent 2 cas d'idiotie amaurotique infantile tardive ayant débuté à 3 ans et 3 ans et demi par des convulsions suivies de régression psychomotrice, d'ataxie et d'atrophie optique à l'âge de 5 ans avec, dans les deux cas, pigmentation granulaire maculaire et périmaculaire.

Dans le premier cas, 11 membres de la même famille eurent une histoire de détérioration progressive du système nerveux central.

Les biopsies cérébrales pratiquées respectivement à 5 ans et demi et 5 ans montrèrent toutes les deux, outre l'apparente conservation de l'architecture cellulaire corticale, un élargissement modéré des cytoplasmes neuronaux avec présence en leur sein d'une substance granuleuse lipopigmentaire.

En microscopie électronique, les auteurs notèrent la présence dans pratiquement tous les neurones examinés de "cytosomes multilamellaires" caractéristiques. Ces organites, observés aussi dans les cellules gliales, endothéliales et périthéliales, renferment, des profils linéaires denses, semi-lunaires ou semi-circulaires, plus ou moins tassés dans chaque élément lysosomal entouré d'une membrane.

Sur la base de tels critères morphologiques, les auteurs estimèrent que les cas dans lesquels les granules lipopigmentaires sont du type "curvilinéaire" sont à séparer des cas avec corps lipofusciniques typiques ou avec structure en forme "d'empreintes digitales" (SUZUKI et al. 1968) (92). Ils forment ainsi une entité nosologique distincte, "a second type of late infantile amaurotic idiocy with multilamellar cytosomes".

Signalons l'observation de SUZUKI et al. (1968) (92) qui rapportèrent un cas de "lipidose juvénile."

Celle-ci débuta cliniquement à 5 ans par une amblyopie progressive, un retard intellectuel et des convulsions généralisées à l'âge de 10 ans.

L'examen des fonds d'yeux de ce jeune garçon révéla la présence d'une atrophie optique bilatérale avec dégénérescence pigmentaire bilatérale de la rétine; Les mêmes anomalies ophtalmologiques furent constatées chez un frère âgé de 7 ans, sans baisse du quotient intellectuel ; 3 autres frères et soeurs étaient en bonne santé.

Une biopsie cérébrale pratiquée à l'âge de 13 ans montra, outre une discrète dépopulation neuronale, la dilatation modérée des neurones subsistants due à l'accumulation d'un matériel lipopigmentaire finement granuleux.

Celui-ci, en microscopie électronique, prend la forme d'inclusions entourées d'une membrane unitaire et contenant des structures en forme "d'empreintes digitales".

Des "corps membrano-vésiculaires" furent également trouvés dans la périkarya neuronale.

Par contre, aucun corps lipofuscinique typique ne fut observé.

Les astrocytes de la substance blanche contenaient eux un type tout-à-fait différent d'inclusions, à structure interne "curviligne" ou "vésiculaire", identiques à celles décrites antérieurement par ZEMAN et DONAHUE (1963) (106).

La localisation de l'activité phosphatase acide dans tous les types d'inclusions suggéra aux auteurs la nature lysosomiale de ces inclusions.

Les analyses biochimiques dans ce cas restèrent vaines.

Bien que n'appartenant pas stricto sensu au groupe des idioties amaurotiques infantiles tardives, nous rapportons ici ce cas en raison des constatations ultrastructurales particulières faites par les auteurs.

RICHARDSON et BORNHOFEN (1968) (76)

C'est le cas d'une enfant âgé de 9 ans au moment de la biopsie cérébrale qui est étudié par ces auteurs.

Sa maladie débuta cliniquement à l'âge de trois ans et demi par des épisodes convulsifs suivis d'une régression des acquisitions motrices, d'une démence progressive et de secousses myocloniques des extrémités.

Outre une baisse de l'acuité visuelle, les examens ophtalmologiques découvrent une atrophie optique et rétiniennne bilatérale sans anomalie pigmentaire.

Des potentiels évoqués visuels sont observés, à l'E.E.G., sur les régions occipi-

tales. A 9 ans, l'enfant a perdu tout contact avec l'environnement extérieur contrastant avec un état d'hyperexcitation généralisée décelable lors des stimulations exogènes (bruit et toucher).

Outre une désorganisation de l'architecture cellulaire corticale par dépopulation neuronale sévère, l'étude anatomo-pathologique met en évidence la présence d'une surcharge "lipidique" dans la majorité des neurones résiduels et astrocytes.

L'ultrastructure de ce "lipide" prend la forme d'"agrégats de membranes lisses" diffus ou nodulaires, plus ou moins partiellement limités par une membrane, à l'intérieur desquels les "membranes" composent d'incomplètes structures vésiculaires, arrondies ou ovalaires.

Ces dépôts anormaux sont observés dans les neurones, cellules gliales, périthéliales et endothéliales.

L'étude biochimique n'est pas réalisée.

Les auteurs suggèrent un défaut enzymatique de nature inconnue responsable de la maladie qu'ils nomment "Early childhood lipidosis with prominent myoclonus".

ZEMAN et DYKEN (1969) (107)

présentèrent l'observation clinique, morphologique et biochimique de 26 malades atteints d'idiotie amaurotique familiale, terme qui, selon les auteurs, a perdu toute signification nosologique puisque regroupant à la fois les "gangliosidoses" dont la maladie de TAY-SACHS, et les "Céroïde-lipofuscinoses Neuronales" ou maladie de Batten, objet de leur rapport.

12 malades voient le début de leur maladie situé entre 1 et 4 ans, 13 entre 5 et 8 ans et demi, 1 à l'âge de 23 ans.

Les signes de début sont un déficit visuel (10 cas) des convulsions (9 cas), un déficit intellectuel (3 cas), un déficit moteur (2 cas), des troubles du comportement (2 cas).

Si le tableau clinique de quelques patients correspond au type infantile tardif juvénile ou adulte de l'idiotie amaurotique familiale, la majorité des malades ne semble pas s'accorder à ce mode de classification.

L'étude morphologique du cerveau de 18 malades révèle l'accumulation intraneuronale pathognomonique de produits lipopigmentaires ainsi qu'une perte diffuse des cellules nerveuses, de degré variable.

Chez 11 malades, l'étude en microscopie électronique montre l'aspect ultrastructural "bigarré" des granules lipidiques intraneuronaux, structure interne composée de matière granuleuse et de membranes fréquemment arrangées en "treillis de cristal" et en forme "d'empreintes digitales".

Signalons la présence de "corps curvilignes" dans les cas n° 4 (début de la maladie à 4 ans, troubles du comportement, convulsions généralisées sévères, durée de la maladie : 8 ans et demi, poids cérébral : 600 g.), n° 12 (début de la maladie à 3 ans par des convulsions généralisées, durée de la maladie : 3 ans et demi, poids cérébral : 600 g) et n° 24 (début de la maladie à 2 ans et demi, troubles du comportement, convulsions généralisées sévères, poids cérébral : 500 g, corps curvilignes associés à des inclusions en forme "d'empreintes digitales") (ZEMAN et al., 1970) (108).

Enfin, dans 10 cas étudiés sur le plan biochimique, aucune anomalie majeure des différents profils lipidiques étudiés n'a été détectée.

ELFENBEIN et CANTOR (1969) (27)

rapportent le cas d'un enfant de 5 ans dont la maladie a débuté à l'âge de 3 ans et 10 mois par des convulsions suivies de démence progressive avec ataxie, myoclonies, perte de la vision, atrophie optique et dystrophie maculaire.

Un frère, plus vieux de trois ans, présenta des signes identiques.

L'examen anatomopathologique du tissu cérébral met en évidence une dépopulation neuronale discrète, une distention modérée des cytoplasmes neuronaux remplis de granulations pigmentaires réagissant au P.A.S. et aux diverses colorations lipidiques. L'autofluorescence n'a pu être démontrée.

L'étude ultrastructurale note la présence de "cytosomes multilamellaires" plus fréquemment observés dans les neurones mais aussi présents dans les astrocytes et autres cellules nerveuses satellites, sans relation apparente avec d'autres organites cytoplasmiques, contenant parfois des corps "lipidiques" clairs et homogènes, "ressemblant à la composante claire de la lipofuscine".

Les auteurs jusqu'à plus ample information sur le plan biochimique proposent le terme de "idiotie amaurotique infantile tardive avec cytosomes multilamellaires".

MENKES et PRICE (1969) (62)

ont étudié le cas d'une jeune fille âgée de 6 ans au moment la biopsie cérébrale dont la maladie débuta deux ans plus tôt par une ataxie une détérioration mentale et une cécité progressive.

Son frère plus âgé présenta le même tableau.

L'étude histologique montre que le cytoplasme des neurones corticaux est rempli de matériel de surcharge finement granuleux, P.A.S. positif. Ces anomalies morphologiques apparaissent limités aux neurones.

En microscopie électronique, le cytoplasme des neurones altérés contient de nombreuses structures semblables aux "corps curvilignes". Un occasionnel "corps zébré" est également observé.

Si, biochimiquement, les gangliosides apparaissent quantitativement normaux, qualitativement la fraction G5 (GM2) renferme pour 15 % d'acide neuraminique total (NANA), valeur augmentée par rapport à la normale comprise entre 1 et 4 %.

Ils enregistrèrent aussi une augmentation en céramide-trihexoside.

La preuve d'une augmentation en céramide-polyhexoside fut également faite chez deux autres malades avec le tableau d'idiotie infantile tardive, âgés de 18 et 19 mois quand apparurent les premiers symptômes.

Les auteurs donnent à la maladie le nom de "Neuronal storage disease with curvilinear bodies".

BERGER et al. (1969) (10)

font état d'un cas de "lipidose infantile tardive" qui débuta cliniquement vers l'âge de 4 ans par un arrêt du développement intellectuel et des acquisitions verbales.

Six mois plus tard apparaissent des crises comitiales alternant avec des myoclonies du visage et des membres. Les E.E.G. successifs montrent des crises cliniques et infra-cliniques fréquentes parfois sub-intrantes malgré le traitement poursuivi.

Le déficit psycho-moteur est très important à 6 ans et demi, et l'enfant meurt cachectique à l'âge de 7 ans.

L'autopsie montre une atrophie modérée du cortex cérébral.

L'étude histologique met en évidence dans les formations grises du cerveau et du cervelet une accumulation intraneuronale quelquefois intra-gliale d'une substance qui a les caractères histo-chimiques d'un glycolipide neutre et se présente sous forme soit granuleuse, soit globulaire.

Les amas granuleux sont constitués de "corps membraneux cytoplasmiques" et de "corps zébrés".

Les amas globulaires sont formés d'amas de profils membranaires organisés par paires, partiellement limités par une membrane, chaque lamelle, épaisse d'environ 70 Angströms, étant formée de deux lignes denses séparées par un espace clair.

Les auteurs relèvent en outre des lésions hépatiques centro-lobulaires, limitées aux cellules hépatiques qui sont ballonnées et dont le cytoplasme présente des granulations glycolipidiques et des vacuoles dont le contenu n'a pu être identifié.

GAMBETTI (1970) (32)

observa le matériel d'autopsie d'un cas d'idiotie amaurotique chez qui, deux ans avant sa mort, avaient été observés après biopsie cérébrale et en microscopie électronique des "cytosomes multilamellaires" caractéristiques.

Ces inclusions, avec deux années de recul, demeuraient strictement inchangées en forme, dimensions et organisation interne.

Leur ultrastructure restait la même dans les cortex frontal et occipital ainsi que dans le thalamus.

L'auteur en observa également dans le foie et la rate.

Il en conclut que l'ultrastructure de telles inclusions ne change pas durant le cours de la maladie, infirmant ainsi l'hypothèse de transformation possible de ces "cytosomes multilamellaires" en formes plus granuleuses prenant l'aspect de corps lipofusciniques (DONAHUE et al., 1967) (23) ou de "inclusion-like bodies" (DUFFY et al., 1968) (25).

RICOY-CAMPO et BRUENS (1970) (78)

rapprochèrent leur observation "Variante dite myoclonique des idioties amaurotiques non gangliosidiques" de celles de SEITELBERGER et al. (1967) (83).

Elle se caractérise par :

- l'apparition de crises épileptiques de type GrandMal chez un jeune garçon de 2 ans et demi,

- une période d'état avec détérioration psychique, convulsions, myoclonies, syndrome cérébelleux et pyramidal, et troubles ophtalmologiques : altération visuelle avec au F.O., papilles pâles et tache rouge cerise sur la macule. Au point de vue biochimique, les auteurs relèvent l'abaissement de la fructose-I-phosphate aldolase dans le sérum.

- une évolution de 4 ans et demi : l'enfant, grabataire, décéda à l'âge de 7 ans par surinfection.

L'examen macroscopique du système nerveux central montre une nette atrophie cérébrale plus marquée au niveau du cervelet, des voies optiques, du thalamus, du tronc cérébral.

L'étude histologique met en évidence :

- une dégénérescence utriculaire généralisée avec pertes cellulaires une gliose fibrillaire avec par endroits réaction hypertrophique astrocytaire.

- la présence de nombreuses inclusions hématoxylaffines intra-cytoplasmiques (neurones, astrocytes) formées d'une substance grumeleuse, insoluble dans les fixateurs habituels, dont les propriétés histochimiques la rapprochent de la lipofuscine.

- l'existence, enfin de "corpuscules myocloniques" de nature protéinique ou lipoprotéinique.

Les auteurs évoquent l'étroite relation possible entre ces deux types d'inclusions, le produit final de toutes les réactions se produisant à l'intérieur des cellules apparaissant sous l'aspect de "corpuscules de lipofuscine".

L'examen en microscopie électronique n'a pas été pratiqué.

La chromatographie sur couche mince des lipides cérébraux ainsi que l'électrophorèse de protéines hydrosolubles du cortex et de la substance blanche ont donné des résultats normaux.

JESKE et al. (1971) (52)

rapportent l'étude clinique isolée de 3 cas de "maladie de Jansky-Bielschowsky" tous trois issus de la même famille polonaise d'origine caucasienne).

Chez deux enfants, les premiers symptômes furent observés entre l'âge de 18 et 24 mois.

Ce sont un retard puis un arrêt du développement psycho-moteur une apathie, des mouvements anormaux de la tête et des membres, une perte progressive des fonctions visuelles avec atrophie optique bilatérale au fond d'oeil.

Vers 3 ans l'apparition de troubles moteurs sévères avec hypertonie réduit ces malades à l'état grabataire.

Convulsions et signes cérébelleux ne furent jamais observés. L'examen radiographique décela une atrophie cérébrale prononcée. Toutes les investigations biologiques restèrent négatives. Les enfants décédèrent respectivement à 5 ans et demi et 6 ans. Leur autopsie ne fut malheureusement pas réalisée.

La maladie du troisième enfant qui débuta un peu plus tôt (au cours de la deuxième année) par une détérioration psychomotrice eut une évolution quasi-identique à celle des précédents : l'E.E.G. (non rapporté dans les deux cas précédents) montrait à l'âge de 3 ans et demi un tracé fait d'activité rapide (20 C/s) et de haute amplitude (70-180 mV).

Fut notée là aussi une atrophie optique bilatérale au fond d'oeil. On ne trouva pas de lymphocytes vacuolés.

L'enfant était alors grabataire, aveugle et sans contact avec son environnement incapable de tout mouvement et présentant une discrète hypertonie des membres.

ANDREWS et al. (1971) (4)

rapportèrent l'histoire clinique de 3 cas de "maladie par surcharge neuro-viscérale avec corps curvilignes" ayant débuté entre 2 ans et demi et 3 ans et demi d'âge et marquée par des convulsions, une ataxie, une régression intellectuelle et motrice, des myoclonies.

Seul le cas n° 3 présentait des anomalies au fond d'oeil.

L'étude ultrastructurale de biopsies cérébrale mit en évidence dans les trois cas la présence de "corps curvilignes", de forme et de taille variables, dispersés dans le cytoplasme des cellules nerveuses corticales, par endroits seulement limités par une membrane, composés de fragments membranaires courbes ou semi-circulaires au sein d'une matrice osmiophile amorphe ou finement granuleuse. Dans un cas, les auteurs notèrent la présence de "corps zébrés" (cas n° 3).

L'étude biochimique mit en évidence, outre un contenu gangliosidique normal, une modification des acides gras du tissu nerveux et une augmentation en céramide-trihexoside.

HERMAN et al. (1971) (46)

ont étudié en microscopie électronique deux cas de maladie de Batten-Spielmeyer Vogt (Céroïde-lipofuscinoses Neuronales).

Le premier cas dont l'histoire clinique a débuté à l'âge de 3 ans par des convulsions et une régression mentale a révélé des inclusions cytoplasmiques dans les cellules neuronales et gliales, composées de membranes fréquemment disposées en paires, identiques aux "cytosomes multilamellaires".

La structure de ces inclusions était identique à l'examen du matériel autopsié six mois plus tard.

Dans le deuxième cas, dont l'histoire clinique date de 4 ans et 4 mois, les inclusions étaient plus "pléomorphes" : elles étaient en général plus denses en électronique et comportaient fréquemment un élément à l'aspect en "empreintes digitales".

Quelques inclusions membraneuses semblables à celles du premier cas y ont été également retrouvées.

En outre ont été observées une hypertrophie cytoplasmique prononcée des astrocytes corticaux, et une grande fréquence de cils, de corps basaux et de corps nucléaires dans ces astrocytes. Aucun corps lipofuscinique ne fut aperçu.

Un paquet de filaments intra-nucléaires a été observé dans un neurone.

Les données biochimiques n'ont révélé aucune anomalie dans les lipides ou les protéines du premier cas, ou dans les gangliosides du second.

Malgré les différences morphologiques qui les caractérisent, la présence simultanée des deux types d'inclusions cytoplasmiques dans le même cas suggère aux auteurs qu'elles peuvent représenter des stades divers dans l'évolution du même processus fondamental. Il est possible que ce soit l'âge de la cellule nerveuse lors de l'atteinte métabolique dont elle est l'objet, qui détermine ces différences.

ISHII et GONATAS (1971) (48)

ont étudié la biopsie cérébrale d'une jeune fille de 4 ans et demi ayant subitement présenté un an plus tôt, à l'âge de 3 ans et demi, des mouvements saccadés des bras et des jambes, qui, graduellement, s'aggravèrent.

Six mois plus tard apparurent des épisodes de chutes, de raideur des extrémités et de balancement de tête, sans perte de connaissance.

Peu après, la marche fut impossible et apparut une quadriparésie spastique des extrémités ; l'enfant perdit la parole.

A l'examen des fonds d'yeux est notée une discrète coloration rougeâtre de la macula, avec bords pâles, et ceci des deux côtés.

L'aspect du cortex cérébral, en microscopie optique, est peu modifié, sans perte cellulaire ni prolifération gliale.

Le cytoplasme des neurones fut cependant trouvé modérément distendu et rempli de granules éosinophiles, P.A.S. positifs, réagissant en préparations phosphatase acide.

Cette "surcharge", en microscopie électronique, prend l'aspect de "cytosomes multilamellaires" accumulés dans les neurones mais aussi dans la glie et les cellules endothéliales.

L'étude de l'activité phosphatase acide dans de telles inclusions a permis aux auteurs d'émettre l'hypothèse que les plus gros organites ayant perdu pratiquement toute activité enzymatique (hydrolases acides) sont en fait des "corps résiduels".

Les auteurs soulignent en outre la pauvreté voire l'absence de tout autre type d'inclusion telle que la lipofuscine.

WITZLEBEN et al. (1971) (101)

effectuèrent des études histologiques, histochimiques et ultrastructurales sur le cortex cérébral et les leucocytes du sang périphérique dans un cas d'idiotie amaurotique à début tardif.

Ce garçon caucasien de neuf ans eut un développement "normal" jusqu'à l'âge de 3 ans ; c'est alors que, suite à une blessure probable à la tête, il fut décrit comme "nerveux" ; son quotient intellectuel s'abaissa, ses performances scolaires devinrent médiocres.

Une baisse de l'acuité visuelle et deux crises convulsives tonico-cloniques motivèrent les investigations complémentaires, dont une biopsie cérébrale, à l'âge de 9 ans.

L'un des trois autres membres de la même fratrie, un plus jeune frère, se développa normalement jusqu'à l'âge de 3 ou 4 ans mais présenta par la suite un net retard mental avec altération des acquisitions verbales.

L'étude histologique des cellules sanguines montra la présence de granulations azurophiles dans beaucoup de granulocytes et de lymphocytes, associées toutefois dans ces derniers à un grand nombre de vacuoles.

Alors que l'ultrastructure de ces granulations azurophiles apparut aux auteurs d'aspect "non spécifique", celle des vacuoles lymphocytaires leur parut plus caractéristique et intéressante : Entourées d'une membrane "trilamellée" ces vacuoles étaient les unes vides, les autres remplies d'inclusions soit denses sans structure interne visible, soit constituées de faisceaux de bandes alternées claires et sombres, prenant parfois la forme de "profils tubulaires". Certaines de ces inclusions sont retrouvées libres dans le hyaloplasme.

Dans le cerveau, les auteurs mettent en évidence une variété d'inclusions "lipidiques" avec principalement dans les neurones des "cytosomes multilamellaires" et des inclusions avec structure en forme "d'empreintes digitales".

Les auteurs affirmèrent que la simple démonstration en microscopie électronique de telles inclusions lamellaires contenues dans le cytoplasme des lymphocytes périphériques pouvait représenter un moyen de diagnostic aisé dans ce type d'idiotie amaurotique à début tardif.

HABERLAND et al. (1972) (39)

Dans un cas d'idiotie amaurotique infantile tardive ayant débuté cliniquement à l'âge de 2 ans par une hyper-activité et une régression intellectuelle, dont le cours fut marqué par des convulsions, des secousses myocloniques, une ataxie et des signes d'atrophie rétinienne, les auteurs mirent en évidence, après le décès à l'âge de 10 ans et 9 mois, une atrophie cérébrale et cérébelleuse généralisée avec pertes cellulaires et surcharge neuronale à l'examen histologique du système nerveux central.

Biochimiquement, les auteurs confirment l'absence d'augmentation quantitative des gangliosides totaux comme celle d'anomalie qualitative spécifique dans leurs diverses fractions à l'exception d'une discrète et relative augmentation des gangliosides : G2A, G3A, et G5).

La teneur en cérébrosides de la substance blanche et de la matière grise fut trouvée relativement basse pour l'âge (10 ans et 9 mois).

Par ailleurs, dans le dosage des glycoprotéines cérébrales et plus particulièrement des glycopeptides dialysables, l'absence quasi-totale de glycopeptides (hexosamine) sans acide N-acetyl-neuraminique (NANA) apparut aux auteurs comme l'anomalie la plus remarquable.

CARPENTER et al. (1972) (17)

relatent dans un intéressant rapport leurs observations ultrastructurales faites à propos de 9 cas d'idiotie amaurotique familiale dont 6 appartiennent au type infantile tardif par la similitude de leur histoire clinique et 3 au type juvénile.

Les premiers (cas 1, 2, 3, 8, 9) voient leurs symptômes initiaux débiter entre l'âge de 2 ans et demi et 3 ans et demi : ce sont des convulsions de type variable suivies de myoclonies, de signes cérébelleux, de détérioration mentale et de cécité progressive, avec atrophie optique dans tous les cas ; 3 cas seulement présentent des anomalies pigmentaires de la rétine ou de la macula. (cas 3, 4, 8).

Les trois formes "juvéniles" ont leur début clinique entre l'âge de 6 ans et 12 ans : Retard mental ou amblyopie sont dans deux cas les premiers signes, le troisième ayant présenté des convulsions au début de sa maladie. Tous présentent une atrophie optique avec pigmentation rétinienne (cas 5,6,7)

Dans 8 cas, les auteurs mettent en évidence la présence en microscopie électronique de trois types d'inclusions caractéristiques, observées au cours de la vie dans les cellules musculaires striées, les cellules de Schwann, les cellules nerveuses de l'appendice et de la peau, après biopsie de ces divers organes. Les "cytosomes à profils curvilignes" (CCP) sont observés en grand nombre dans les quatre formes infantiles tardives.

Les "cytosomes à profils rectilignes" (CRP) et "cytosomes à profils en forme d'empreintes digitales" (CFP) sont retrouvés, par contre, plus fréquemment dans les trois formes juvéniles. Deux cas (8 et 9) sont néanmoins considérés par les auteurs comme "formes de transition", renfermant à la fois CCP et CFP. Toutes ces inclusions sont retrouvées identiques à celles observées dans les neurones centraux après biopsie cérébrale.

DOLMAN et CHANG (1972) (22)

rapportèrent l'étude anatomo-pathologique de deux malades atteints d'idiotie amaurotique infantile tardive : début à 1 et 3 ans par des convulsions suivies de régression psychomotrice, de troubles cérébelleux, de myoclonies auxquels vinrent s'associer des troubles pyramidaux.

Atteints de cécité totale avec atrophie optique et dégénérescence pigmentaire de la macula au fond d'oeil, les deux enfants décédèrent vers l'âge de 7 ans.

L'autopsie révéla une atrophie cérébrale et cérébelleuse importante.

La majorité des neurones centraux et autres cellules nerveuses contenaient deux types d'inclusions, les unes granuleuses, P.A.S. et SOUDAN IV positives, les autres moins nombreuses, d'aspect "cristallin".

L'étude ultrastructurale objective la présence de dépôts intra-cytoplasmiques plus ou moins denses, limités par une membrane unitaire et composés de "courts profils curvilignes" caractéristiques.

Ces inclusions sont observées dans les neurones, cellules gliales, endothéliales et périthéliales.

Les mêmes organites sont retrouvés en microscopie électronique dans divers organes : muscles lisses, myocarde, thyroïde, glandes surrénales, foie, rate, poumons et reins.

De telles constatations confirment l'aspect "neuroviscéral diffus du processus de surcharge".

Les auteurs donnent à la maladie le nom "d'idiotie amaurotique familiale avec corps curvilignes".

VAN HAELEST et GABREELS (1972) (99)

proposent, à propos d'un cas d'idiotie amaurotique familiale ayant débuté cliniquement à l'âge de 3 ans un moyen de diagnostic anatomopathologique plus aisé que la biopsie cérébrale : l'appendicectomie.

Celle-ci est réalisée chez leur malade deux ans après le début des symptômes caractérisés par une détérioration mentale avec "hyperactivité" suivie, à 3 ans et demi, de convulsions généralisées et d'ataxie.

Outre une cécité progressive, l'examen ophtalmologique objective une atrophie optique avec dégénérescence pigmentaire bilatérale de la rétine.

L'E.E.G. montre un rythme lent avec multiples complexes de pointes-ondes.

L'examen ultrastructural de l'appendice révèle la présence dans le cytoplasme d'un grand nombre de cellules musculaires lisses (tunique musculaire externe) et de cellules nerveuses autonomes (plexus d'Auerbach) d'inclusions de taille variable à contenu uniforme, limitées par une membrane unitaire et renfermant des amas de profils denses, semi-lunaires ou curviformes tubulaires ou ovalaires. Si des pigments lipofusciniques typiques ne sont pas observés, la présence de "formes transitionnelles" suggèrent aux auteurs la transformation possible de tels organites en granules "lipofuscin-like".

L'étude en microscopie électronique de l'appendice représente ainsi un moyen de diagnostic précoce de la maladie de Batten.

GORDON et al. (1972) (36)

décritrent 4 cas de "Maladie de BATTEN" diagnostiqués comme tels en raison de critères cliniques, histologiques et biochimiques.

L'âge de début des premiers signes est compris entre 2 ans et demi et 3 ans et demi.

Ce sont dans tous les cas des convulsions généralisées associées à une régression psycho-motrice.

Trois enfants présentèrent des myoclonies (cas 1,2,3), deux une ataxie cérébelleuse (cas 1 et 2) et seulement un (cas 1) une cécité objectivement décelable.

Par contre, trois enfants avaient à l'examen du fond d'oeil une atrophie optique (cas 1, 2 et 4).

Dans le cas n° 1, sont mises en évidence, à l'E.E.G., des décharges épileptiques associées à des secousses myocloniques, en rapport avec une stimulation lumineuse intermittente à basse fréquence.

Une biopsie cérébrale fut réalisée dans les trois premiers cas.

L'étude histologique de la matière cérébrale permet de mettre en évidence dans les neurones corticaux par endroits "ballonnés" un matériel de surcharge lipopigmentaire.

Seuls les cas 2 et 3 furent examinés en microscopie électronique : dans ces cas, la surcharge prend l'aspect d'un matériel granuleux dense aux électrons accompagné de citernes dilatées moins opaques, l'ensemble ressemblant à la lipofuscine. Des structures membranaires, peut-être, selon les auteurs, celles des "corps curvilignes", furent observées dans le cas n° 2 et seulement dans ce cas.

L'étude biochimique du contenu cortical fut considérée comme normale, particulièrement dans le cadre des gangliosides, dans les trois cas étudiés ci-dessus.

PAMPIGLIONE et HARDEN (1973) (69)

rapportent l'étude neurophysiologique de trente formes infantiles tardives de "lipidose neuronale" dont l'évolution clinique fut assez uniforme : début entre l'âge de 2 ans et demi et 5 ans, manifestations convulsives précédées ou non de prodromes (discret retard du développement psycho-moteur, maladroitness gestuelles...), perte de la parole, secousses occasionnelles des membres, phénomènes myocloniques, détérioration intellectuelle et motrice, arrêt de toute activité motrice volontaire, convulsions généralisées fréquentes, évolution en quelques années vers un état grabataire avec incontinence urinaire, contracture en flexion des membres et hyperexcitabilité myoclonique.

Le décès survient de façon variable après 3 à 5 ans d'évolution de la maladie.

Ces trente enfants furent sélectionnés sur la base d'une combinaison inhabituelle de deux faits électro-encéphalographiques : d'une part, excès d'activité irrégulière lente avec "spikes" souvent polyphasiques, décharges de haute amplitude en réponse à une stimulation lumineuse intermittente lente (inférieure à 3 C/s) d'autre part.

Les auteurs suggèrent la possibilité par le biais de telles constatations E.E.G. d'un diagnostic précoce de cette entité pathologique rentrant dans le cadre de la "maladie de Batten".

MIZUNO et al. (1973) (64)

ont étudié le cas de deux formes infantiles tardives d'idiotie amaurotique appartenant à la même fratrie.

Il s'agit de deux frères dont la maladie débuta cliniquement, l'un à 1 an, l'autre à 3 ans, par des maladresses gestuelles, une ataxie, suivies d'une détérioration psycho-motrice progressive avec crises épileptiques et atrophie optique.

L'étude en microscopie électronique du tissu cérébral biopsié chez le premier enfant montra la présence de "corps curvilignes" d'inclusions à structure en forme "d'empreintes digitales", d'inclusions avec structures "tubulaires" horizontalement ou concentriquement lamellées, et enfin d'inclusions avec "structures cristalloïdes".

De tels organites furent observés à la fois dans les neurones, les cellules gliales et cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

L'étude biochimique du tissu cérébral fut négative.

Selon les auteurs, contrairement à la forme juvénile, la coexistence dans les cellules nerveuses de "corps curvilignes" et d'inclusions à structure en forme "d'empreintes digitales" n'avait pas été clairement rapportée dans la forme infantile tardive d'idiotie amaurotique.

RAPOLA et HALTIA (1973) (74)

Les cas n° 7 à 10 de "maladie de Batten" rapportés par ces auteurs voient le début de leur maladie situé entre 4 et 7 ans.

Parmi eux, trois cas seulement eurent des convulsions (fébriles à 3 ans et demi pour le cas n° 7, généralisées et fréquentes à 8 ans pour le cas n° 8, généralisées mais rares à 7 ans et 1 mois pour le cas n° 9).

Tous présentèrent à l'E.E.G. des décharges caractéristiques de haut voltage lors de la stimulation lumineuse.

Les cas 7 et 9 avaient un électrorétinogramme éteint ; celui-ci est trouvé "subnormal" dans les cas 8 et 10 au moment des biopsies.

Au fond d'oeil, on notait dans le cas n° 7 une atrophie optique et dans les cas n° 8,9, 10 une dystrophie maculaire.

Les neurones des plexus myentériques, des muscles lisses, des muscles squelettiques abdominaux, et d'occasionnelles cellules endothéliales contenaient des inclusions qui, dans tous les cas, prenaient essentiellement la forme de "cytosomes avec profils curvilignes".

D'autres cytosomes contenaient des structures en forme "d'empreintes digitales" (dans tous les cas également).

Dans le cas n° 7, un troisième type d'organite composé de structures concentriquement lamellées ou arrangées de façon "zébrée" est observé en grand nombre dans les cellules ganglionnaires autonomes.

Quelques corps lipofusciniques typiques furent observés dans les cellules ganglionnaires appendiculaires.

Les auteurs pensent que la biopsie appendiculaire peut représenter une méthode de diagnostic utile dans cette maladie.

BOLMERS et al. (1973) (15)

ont discuté l'importance de la biopsie du nerf sural chez les malades présentant une dégénérescence cérébro-rétinienne et ceci à propos de deux cas de "maladie de Batten".

La première débute à l'âge de 3 ans par des manifestations épileptiques généralisées, une dégradation mentale ainsi qu'une baisse progressive de l'acuité visuelle.

A 5 ans, ce garçon présente un syndrome cérébelleux et pyramidal bilatéral. L'électrorétinogramme est éteint et l'examen détaillé du fond d'oeil montre une atrophie optique avec anomalies pigmentaires rétiniennes bilatérales.

Ni l'étude histologique, ni l'étude histo-chimique ne dépistèrent d'anomalie remarquable après biopsie du nerf sural. Cependant, l'examen en microscopie électronique mit en évidence la présence dans le cytoplasme des cellules de Schwann d'inclusions ayant l'aspect caractéristique des "corps curvilignes".

Dans le deuxième cas, forme "juvénile", dont la maladie débuta cliniquement à l'âge de 5 ans par des troubles visuels associés à une détérioration mentale progressive, l'étude ultrastructurale du nerf sural objective la présence d'inclusions avec structure en forme "d'empreintes digitales", associées à des granules "glycogen-like" et à des gouttelettes opaques identiques à celles rencontrées dans la lipofuscine.

TOWFIGHI et al. (1973) (96)

ont discuté, dans leur rapport, la signification des inclusions cytoplasmiques observées dans les formes infantiles tardives et juvéniles d'idiotie amaurotique.

Membres de la même fratrie, les cas 1 et 2 sont deux formes juvéniles dont le tableau clinique débuta à l'âge de 5 ans.

Une biopsie cérébrale fut faite à chacun d'eux montrant après étude en microscopie électronique la présence dans les cytoplasmes neuronaux et astrocytaires d'un "mélange" d'inclusions "multilamellaires" et en forme "d'empreintes digitales", ces deux types de structure interne étant parfois observés dans le même cytosome (cas 2).

Dans le cas 1, les auteurs ne retrouvent que des inclusions à structure en forme "d'empreintes digitales" (cas 1).

Les auteurs rapportent en outre l'étude ultrastructurale de deux formes infantiles tardives, ayant débuté cliniquement à 2 et 3 ans, biopsiées (biopsie cérébrale) toutes les deux à 5 ans et demi, autopsiées enfin à 7 ans et demi et 9 ans et 3 mois.

Elle montrait la présence de nombreux "cytosomes multilamellaires" dans le cerveau, le cervelet, le foie, la rate et les nerfs périphériques, dont la structure interne demeurerait apparemment inchangée entre la date de biopsie et l'autopsie.

Aucun corps lipofuscinique ne fut observé.

Les auteurs s'entendent à distinguer ces cas d'idiotie amaurotique infantile tardive et juvénile avec inclusions cytoplasmiques caractéristiques des cas avec pigments lipofusciniques.

MARTIN et JACOBS (1973) (60)

rapportent un cas d'idiotie amaurotique infantile tardive avec "corps curvilignes". Les premiers symptômes apparaissent chez ce jeune garçon vers l'âge de 3 ans. Ce sont des convulsions généralisées de type Grand Mal associées à une détérioration mentale progressive avec troubles de posture et démarche "cérébelleuse". A 4 ans, l'acuité visuelle est sérieusement déficiente.

Les fonds d'yeux montrent une atrophie optique avec dégénérescence pigmentaire de la macula.

L'électrorétinogramme est éteint.

Six mois plus tard, l'examen révèle une ataxie très sévère, une démence profonde, une hypotonie tronculaire, des myoclonies de la face et des membres supérieurs. Un nouvel examen des fonds d'yeux objective alors une dégénérescence pigmentaire quasi totale et bilatérale de la rétine.

Une biopsie cérébrale est pratiquée chez l'enfant à l'âge de 4 ans et demi.

L'examen en microscopie optique montre l'accumulation intra-neuronale de granules lipopigmentaires caractéristiques.

L'examen en microscopie électronique révèle la présence de nombreux "cytosomes à profils curvilignes" dans les neurones, astrocytes, oligodendrocytes et péricytes.

Une biopsie de peau est réalisée deux ans plus tard (malade aveugle, en état de "décérébration" et d'hyperexcitabilité myoclonique) et étudiée en microscopie électronique : de nombreux "corps curvilignes" sont mis en évidence dans les cellules musculaires lisses, cellules des glandes exocrines, cellules nerveuses et vasculaires, fibroblastes et cellules du revêtement épithélial cutané.

Les auteurs soulignent l'intérêt de ce dernier prélèvement dans le diagnostic et l'étude de ce type de maladie.

PALLADINI et al. (1973) (68)

présentent l'observation d'une fillette de 4 ans et demi qui accusait depuis l'âge de 3 ans et 8 mois une symptomatologie neurologique avec comitialité, myoclonies et arriération mentale sur un terrain allergique avec dermatite ancienne (14 mois).

Fonds d'yeux et acuité visuelle sont trouvés normaux au moment de la biopsie cérébrale : l'examen histologique, ultrastructural et histochimique du cortex décèle une importante accumulation neurogliale par un matériel présentant les réactions de la lipofuscine. En microscopie électronique, ce matériel prend l'aspect de corps lipofusciniques typiques infiltrant la quasi totalité des neurones et cellules gliales.

Les auteurs notèrent en outre une gliose intense et diffuse et l'absence sur le plan ultrastructural de cytosomes à membranes courbes.

Le diagnostic de maladie de Batten type Jansky-Bielschowsky fut posé.

ADELMAN et al. (1974) (1)

Des études ultrastructurales et biochimiques furent pratiquées par les auteurs sur du matériel de biopsie cérébrale prélevé à un enfant de 3 ans et 8 mois atteint d'une forme infantile tardive d'idiotie amaurotique.

La maladie débuta cliniquement à l'âge de 26 mois par une détérioration intellectuelle, des troubles du comportement suivis de cécité progressive avec dégénérescence pigmentaire de la rétine.

Un seul épisode épileptique à forme "tonique" fut observé durant le cours de la maladie ; les tracés électroencéphalographiques apparurent néanmoins très perturbés avec un ralentissement du rythme et des décharges d'activité épileptique dans la région pariéto-occipitale gauche.

A l'examen anatomo-pathologique, le cytoplasme des neurones examinés apparut anormalement distendu par une substance glyco-protéique ou glycolipoprotéique. En microscopie électronique, cette substance prenait l'aspect d'inclusions cytosomiales, à contours irréguliers, remplies d'un matériel granuleux et opaque aux électrons.

Quelques inclusions cependant contenaient des structures "curvilignes" et en forme "d'empreintes digitales".

Le fait caractéristique relevé par les auteurs fut biochimique ; ils notèrent dans le tissu nerveux cortical, une augmentation importante des sialoglycoprotéines (acide sialique et protéines étant cependant, trouvés à des proportions normales).

Les auteurs estimèrent que la nécessaire caractérisation biochimique de quelques formes d'idiotie amaurotinue familiale pouvait dépendre d'une meilleure connaissance des interrelations métaboliques entre sialoglycoprotéines et gangliosides.

PELLISSIER et al. (1974) (71)

rapportent l'observation de deux enfants tunisiens, frère et soeur, nés de parents cousins germains.

Le tableau clinique est assez voisin dans les deux cas : les premiers signes apparaissent entre 3 ans et demi et 4 ans.

La séméiologie associe un retard psycho-moteur, des crises convulsives, des secousses myocloniques, une atrophie optique.

Une biopsie cérébrale est pratiquée à chaque enfant à l'âge de 8 et 5 ans. Outre une raréfaction neuronale importante, elle permet d'objectiver la présence, dans les deux cas, d'une surcharge lipopigmentaire neuro-gliale intralysosomiale.

En microscopie électronique, cette surcharge prend l'aspect d'une part de "structures lamellaires simples" (corps curvilignes) essentiellement neuronales, d'autre part de "structures en empreintes digitales" plus abondantes dans la glie. Il n'a pas été observé de corps lipofusciniens type "pigment d'usure" ; seules quelques vacuoles à contenu clair et homogène ont été retrouvées au sein de rares cytosomes neuronaux et gliaux.

Les auteurs posent le diagnostic de "céroïde-lipofuscinose neuronale" par la présence de cette surcharge cellulaire autofluorescente ; ils comparent les inclusions cytoplasmiques lipopigmentaires observées par eux avec celles décrites dans les cerveaux séniles et dans les autres cas de maladie de Batten.

GOUTIERES - ARSENIO-NUNES et AICARDI (1974) (37)

rapportèrent dans une communication personnelle deux observations de "maladie de JANSKY-BIELSCHOWSKY". .

Dans les deux cas, la maladie débuta vers l'âge de 3 ans par des crises épileptiques suivies de régression mentale et de myoclonies, avec ataxie et syndrome pyramidal bilatéral.

Les auteurs retiennent pour leur diagnostic :

- sur l'électroencéphalogramme sous stimulation lumineuse intermittente à basse fréquence, la présence de grandes pointes-ondes occipitales, synchrones de l'éclair lumineux, qui sont en fait des potentiels évoqués visuels,
- une atrophie optique bilatérale avec électrorétinogramme éteint,
- une dilatation importante du quatrième ventricule et de la grande citerne avec épaissement de la voute crânienne dans la région occipitale,
- une surcharge neurogliale enfin par un produit ayant les caractères histochimiques de la lipofuscine et ayant l'aspect en microscopie électronique de "corps curvilignes".

Signalons le cas rapporté par DAL CANTO et al. (1974) (19)

Cette jeune fille se développa normalement jusqu'à l'âge de 6 ans et 6 mois. Apparut alors un syndrome choréique progressivement sévère, compliqué de convulsions généralisées un an plus tard et de démence jugée profonde à l'âge de 9 ans et 10 mois. Une biopsie cérébrale fut réalisée à cette époque. Si aucune anomalie ophtalmologique ne put être mise en évidence (Fonds d'yeux et électrorétinogramme normaux à 10 ans), fut observée par contre une hypergranulation azurophile des polynucléaires neutrophiles.

Le jeune frère de la malade, âgé de 8 ans et demi, présenta des signes cliniques analogues à partir de 7 ans.

Des anomalies leucocytaires furent également retrouvées chez les parents.

L'étude anatomo-pathologique mit en évidence la présence d'un matériel de surcharge lipo-pigmentaire intra-neuronal dont l'ultrastructure apparut caractéristique : Inclusions uniformément composées de "courts profils curvilignes" (corps curvilignes) occupant le cytoplasme de la majorité des neurones examinés. Les cellules astrocytaires contenaient de même que les cellules endothéliales et périthéliales, des inclusions plus petites et d'aspect plus "pléiomorphe" : Corps lipofusciniques typiques, inclusions granulaires avec parfois faisceaux de profils membranaires rectilignes.

L'étude biochimique des gangliosides cérébraux fut considérée comme normale. Les auteurs classèrent leur cas, variante de la forme dite juvénile, dans les formes "atypiques" des céroïde-lipofuscinoses neuronales". Nous insérons ici ce cas en raison des constatations ultrastructurales particulières faites par les auteurs.

JACOB et al. (1975) (49)

publièrent le cas d'une "forme particulière d'idiotie amaurotique infantile tardive avec cytosomes multilamellaires".

Cette fillette apparemment normale jusqu'à l'âge de 2 ans et demi rentra dans sa maladie par des convulsions qui allèrent en s'aggravant parallèlement à une régression des acquisitions motrices et intellectuelles.

Apparurent des phénomènes myocloniques de même qu'une détérioration visuelle progressive.

Un premier examen anatomo-pathologique fut réalisé, après biopsie cérébrale, à l'âge de 3 ans et demi.

L'enfant, grabataire et comateuse, décéda à l'âge de 6 ans et 9 mois.

L'autopsie permet de démontrer la présence presque exclusive, en microscopie électronique, de "cytosomes multilamellaires" dans le tissu cérébral, les muscles squelettiques, le foie et la rate.

Or, ces inclusions apparaissaient n'avoir subi aucune altération morphologique dans le tissu cérébral entre la date de biopsie et le moment de l'autopsie, soit une période approximative de trois ans et 3 mois.

BECKERMAN et RAPIN (1975) (9)

rapportent le cas de dix patients atteints de "Céroïde-lipofuscinose" comprenant des formes infantiles, infantiles tardives, juvéniles et atypiques dont sept seulement présentaient une perte de l'acuité visuelle.

Dans la forme infantile, celle-ci fut précoce et sévère.

Deux malades avec la forme atypique ne présentèrent jamais d'anomalies oculaires

Par ailleurs les malades exhibant une dégénérescence maculaire apparemment isolée à l'examen des fonds d'yeux, peuvent présenter une "involution" rétinienne beaucoup plus étendue et décelable seulement par des tests électrophysiologiques.

Enfin selon les auteurs, une évaluation neurologique peut, en outre, aider au diagnostic des stades précoces de la maladie.

ANZIL - BLINZINGER - HARZER - REITHER et ZIMMERMANN (1975) (5)

Une biopsie cérébrale pratiquée chez un enfant de 28 mois atteint de céroïde-lipofuscinose généralisée a été étudiée en microscopie optique et électronique.

L'étude photonique du prélèvement cérébral met en évidence de nombreux dépôts intracellulaires prenant les colorations des graisses et ayant une autofluorescence jaune-verte en lumière ultra-violette.

L'image ultra-structurale est dominée par une accumulation anormale d'inclusions intra-cytoplasmiques au niveau des neurones, des astrocytes, des oligodendrocytes, des cellules M, des cellules endothéliales et péricytaires.

Les inclusions sont de densité variable et entourées d'une membrane unitaire. Elles se présentent comme des agglomérats de matériel homogène amorphe ou bien granuleux.

Souvent, elles apparaissent sous forme de masses de profils linéaires organisés par paires et de longueur variable, évoquant par places des structures tubulaires. Il y a en outre des formations composées de 2 à 4 bandes sombres et curvilignes agencées en assises concentriques.

Celles-ci sont rares et sont repérées presque exclusivement dans les cellules endothéliales.

L'étude ultra-structurale du nerf périphérique, de la peau et du foie révèle des inclusions en tout point comparables à celles notées dans la biopsie cérébrale.

L'examen au microscope électronique du sang circulant ne décèle aucune anomalie au niveau des granulations neutrophiles.

Il montre d'ailleurs des corps denses et granuleux dans un certain nombre de lymphocytes. Ces inclusions rappellent les formations granuleuses repérables chez les lymphocytes des individus normaux, mais en même temps sont évocatrices de certains cytosomes retrouvés dans les autres tissus de leur malade.

Le dosage de l'activité enzymatique péroxydasique dans les leucocytes de l'enfant s'avèra normal à deux reprises.

Les auteurs mettent en doute le fait qu'une déficience de péroxydase puisse représenter "le" déficit enzymatique de la maladie de Batten. Ils estiment plutôt qu'une diminution significative de cet enzyme constitue tout simplement un "marqueur phénotypique".

2-3 . IDIOTIES AMAUROTiques INFANTILES (TYPE HAGBERG-SANTAVUORI)

HAGBERG - SOURANDER et SVENNERHOLM (1968) (41)

décrit le cas d'une jeune fille dont l'encéphalopathie débuta cliniquement à l'âge de 1 an par une détérioration psycho-motrice rapide, une ataxie prononcée et une altération de l'acuité visuelle.

A 2 ans et demi, l'enfant est sans contact avec son environnement, les fonds d'yeux sont normaux mais l'électro-encéphalogramme montre une activité cérébrale électrique sévèrement déprimée avec fréquentes anomalies de basse amplitude. L'enfant décède à l'âge de 6 ans.

L'examen anatomo-pathologique montra une atrophie cérébrale et cérébelleuse avancée, avec sévère dépopulation neuronale et gliose cellulaire marquée (phagocytes, astrocytes hypertrophiques).

Les cellules nerveuses restantes sont ballonnées et contiennent un matériel granuleux abondant dont les propriétés histochimiques sont celles des acides gras poly-insaturés (lipofuscine) des acides gras libres et oxydés.

Or, l'étude biochimique met en évidence dans le cortex cérébral et la substance blanche de profondes modifications du métabolisme des acides gras et principalement de l'acide linoléique.

Pour cette raison, les auteurs donnèrent à la maladie le nom de "encéphalopathie progressive avec troubles du métabolisme des graisses poly-insaturées".

LEVINE - LEMIEUX - BRUNNING - WHITE - SHARP - STADLAN et KRIVIT (1968) (57)

Les principales caractéristiques cliniques rattachées à ce malade atteint d'encéphalopathie progressive avec "accumulation de céroïde" sont :

- l'apparition des premiers signes à l'âge de 14 mois,
- une détérioration neurologique importante et rapide avec troubles cérébelleux, mouvements anormaux spontanés, brèves crises "akinétiques" et syndrome pyramidal bilatéral progressivement croissant.
- une dépression généralisée de l'activité cérébrale à l'E.E.G. réalisé à l'âge de 22 mois,
- une microcéphalie avec atrophie cérébrale diffuse au pneumo-encéphalogramme,
- une atrophie optique bilatérale de fréquentes secousses myocloniques généralisées, un état de décortication au moment du décès à l'âge de 3 ans et demi.

L'étude histologique met en évidence une accumulation pigmentaire de "céroïde" dans les cellules du cerveau, de la moëlle osseuse, du foie, de la rate, des reins, du tissu lymphoïde et intestinal.

Dans le cerveau, outre la dépopulation neuronale sévère, est notée une astrocytose hyper trophique marquée et diffuse.

En microscopie électronique, le pigment prend l'aspect d'un matériel grossier et amorphe contenu dans des inclusions limitées par une membrane ; ces "débris amorphes" montrent par endroits un certain degré d'organisation en "arrangements lamellaires".

L'étude biochimique suggéra aux auteurs la présence de polymères hautement oxydés de lipides insaturés.

RYAN - ANDERSON - MENKES et DENNETT (1970) (79)

rapportent un cas de "maladie de surcharge (céroïde) lipofuscinique".

Le début clinique de la maladie chez ce garçon se caractérise par un arrêt du développement psycho-moteur à l'âge de 15 mois : l'enfant perd peu à peu tout contact avec son environnement et devient incapable d'effectuer les moindres mouvements volontaires.

A 20 mois, surviennent des "attaques" avec secousses généralisées de tout le corps, bien contrôlées par le phénobarbital. L'E.E.G. bien que perturbé ne révèle cependant aucune anomalie paroxystique lors de la stimulation lumineuse.

L'enfant est microcéphalique et présente des signes évidents de syndrome pyramidal.

Les fonds d'yeux sont normaux.

Les tracés électro-encéphalographiques successifs montrent un appauvrissement du rythme avec prédominance dans toutes les régions d'ondes lentes de bas à moyen voltage.

Animé de fréquents spasmes myocloniques, l'enfant décède à 3 ans et 5 mois de broncho-pneumonie.

L'autopsie montra une sévère et généralisée dépopulation neuronale avec accumulation de lipofuscine dans les neurones et macrophages cérébraux ainsi que dans les histiocytes pulmonaires, hépatiques, ganglionnaires lymphatiques spléniques, thymiques et dans ceux de la moëlle osseuse et du tissu lymphoïde de la paroi intestinale. Ces granules "lipofusciniques" prennent l'aspect en microscopie électronique de multiples petits amas constitués d'un matériel floconneux opaque aux électrons et entouré d'une membrane.

L'étude biochimique du lobe frontal et du cervelet nota la présence d'une grande quantité de glycolipides et de cholestérol estérifié, suggérant aux auteurs que le matériel lipofuscinique accumulé consistait en esters du cholestérol et en glycolipides liés au peroxyde non encore identifié d'une substance hautement insaturée dont le métabolisme apparaît défectueux.

NEVALAINEN et al. (1973) (65)

ont étudié le cas de deux frères dont le tableau clinique débuta l'un à 5 mois, l'autre à 15 mois par un retard suivi de régression psycho-motrice avec cécité progressive et myoclonies.

Le premier eut des convulsions du type grand mal à l'âge de 3 ans et 4 mois. Les enregistrements électro-encéphalographiques successifs montrèrent dans les deux cas un appauvrissement rapide de l'activité électrique.

Ophtalmologiquement fut observée une dégénérescence pigmentaire rétinienne avec atrophie optique chez les deux enfants.

Ces derniers moururent cachectiques atteints de broncho-pneumonie à l'âge de 13 et 9 ans.

Leur autopsie révéla une atrophie cérébrale marquée avec sévères pertes neuronales, démyélinisation et gliose marquée. Les neurones survivants et astrocytes contenaient un pigment P.A.S. positif, soudanophile, acido-résistant et auto-fluorescent.

Un matériel similaire fut observé dans les cellules de Küpffer et dans la rate. En microscopie électronique, ces corps pigmentaires apparurent sous la forme de masses granulaires homogènes, cytosomiales, opaques aux électrons.

L'étude biochimique des divers échantillons cérébraux mit en évidence diverses anomalies lipidiques : baisse du cholestérol total, des phospholipides totaux de l'acide neuraminique libre et lié aux lipides, des cérébrosides dans la matière grise, d'une part, augmentation de l'acide neuraminique non lipidique, des céramides totaux dans la substance blanche, d'autre part. Par contre, l'étude des gangliosides s'est avérée normale. Sur le plan enzymatique, les hydrolases lysosomiales sont trouvées augmentées. Aucune défaillance enzymatique spécifique ne fut néanmoins relevée.

SANTAVUORI et al. (1973) (80) et HALTIA et al. (1973) (44)

réalisèrent les premiers l'étude complète d'une série de 15 malades atteints d'une forme précoce d'idiotie amaurotique dite "infantile" rangée par les auteurs dans le cadre des "ainsi nommées : Céroïde-lipofuscinoses Neuronales". Dans tous les cas, le tableau clinique est à peu près identique : début avant l'âge de 18 mois, détérioration psycho-motrice rapide voire foudroyante, ataxie secousses myocloniques, cécité et microcéphalie.

Les auteurs notent l'absence ou la pauvreté des crises convulsives, une extinction précoce de l'électro-rétinogramme, un tracé électro-encéphalographique "iso-électrique" dès l'âge de 3 ans.

Si le cours initial de la maladie est extrêmement rapide, le décès survient lui habituellement à l'âge de 5 ou 6 ans.

L'aspect histologique et ultrastructural du matériel cérébral prélevé chez ces patients est lui aussi caractéristique : les auteurs notent une destruction neuronale importante, quasi complète dans certains cas, une abondance de cellules phagocytaires fréquemment multinucléées, une astrogliose corticale fibrillaire intense et enfin l'accumulation diffuse d'une substance lipopigmentaire dont l'ultrastructure montre qu'elle est faite d'un matériel uniforme et granuleux, sans autre structure décelable.

L'étude biochimique montre une diminution marquée en acide neuraminique (lipid-bound neuraminic acid) dans le tissu cérébral. Quant aux principaux gangliosides cérébraux, ils sont trouvés à des taux normaux.

HALTIA et al. (1973) (43)

rapportèrent la même année 3 nouveaux cas d'encéphalopathie infantile rapidement progressive avec début clinique vers 1 an cécité précoce et microcéphalie. Les convulsions furent absentes ou minimales. Le désordre conduit à un extra-ordinaire degré d'atrophie cérébrale par dépopulation neuronale sévère, moins prononcée dans les centres sub-corticaux. Les neurones restants et autres cellules neuro-ectodermiques contiennent dans leur cytoplasme une accumulation de granules auto-fluorescents, soudanophiles, résistants aux divers solvants lipidiques.

En microscopie électronique, ces granules sont du type "corps résiduels", formés de conglomérats de globules sphériques à structure interne homogène et finement granuleuse.

S'associent à ces lésions une réaction astrocytaire et mésenchymateuse prononcée avec présence d'abondantes cellules phagocytaires.

Les cas n° 1 à 6 de RAPOLA et HALTIA (1973) (74) appartiennent à ce groupe des formes infantiles des "céroïde-lipofuscinoses neuronales ou ainsi nommées", entité récemment décrite.

Les cas n° 5 et 6 ont été précédemment rapportés (HALTIA et al. 1973) (43). Est caractéristique dans l'étude de ces cas, outre la course fulminante de la maladie la présence dans les neurones des plexus myentériques, dans les cellules musculaires lisses de l'appendice et dans les cellules musculaires de la paroi abdominale, d'inclusions ressemblant histochimiquement à la lipofuscine et/ou la céroïde.

En microscopie électronique, ces inclusions osmiophiles ont un aspect granulaire et homogène, formées d'éléments cytosomiaux de forme et de taille variable entourés d'une membrane simple.

Aucune gouttelette lipidique, aucune composante membranaire ne fut observée. Les auteurs pensent que l'appendicectomie suivie d'étude anatomo-pathologique peut avoir une valeur certaine dans le diagnostic de ces formes infantiles, l'étude en microscopie électronique étant toutefois nécessaire pour les différencier de la forme infantile tardive (type Jansky-Bielschowsky) parfois identique sur le plan histologique (excepté la présence des macrophages dans la forme infantile) et histochimique.

STEPHENSON (1974) (88)

Dans une communication personnelle, insiste sur le mode de début "autistique" d'un cas de forme infantile d'idiotie amaurotique qu'il rapprocha des observations finlandaises. Ce mode de début n'avait pas été signalé jusque là par les auteurs anglo-saxons.

La même année, GOUTIERES, ARSENIO-NUNES et AICARDI (1974) (37) signalent le cas d'un jeune garçon dont la maladie débuta à l'âge de 17 mois par une régression du langage, de la marche et des diverses acquisitions motrices avec, à l'âge de 20 mois, un comportement extrêmement autistique.

Si l'examen neurologique était alors négatif on notait une microcéphalie avec atrophie cérébrale au pneumo-encéphalogramme. L'E.E.G. est anormal, très pauvre. A 23 mois apparaît un syndrome pyramidal bilatéral dont la majoration sera rapide. Le périmètre crânien est alors à - 2 DS. A 35 mois apparaissent des myoclonies faisant évoquer le diagnostic de "lipidoses".

Les papilles sont très pâles à l'examen des fond d'yeux.

La recherche de potentiels évoqués visuels est nulle, l'E.R.G. est éteint, l'E.E.G. est toujours très peu actif.

Une appendicectomie est pratiquée : les cellules nerveuses du plexus d'Auerbach sont le siège d'une surcharge par un produit de nature lipopigmentaire ayant l'aspect en microscopie électronique d'amas de structure granulaire limités par une membrane simple.

L'enfant à 3 ans et 3 mois est aveugle et grabataire avec un grand syndrome pyramidal bilatéral.

Enfin EVARD (1974) (30) discute le cas d'un jeune garçon dont la maladie débuta cliniquement entre 18 et 20 mois par des troubles du comportement (perte totale du contact, agitation...). Le diagnostic initialement posé fut celui d' "autisme".

A 28 mois, état grabataire avec hypotonie généralisée, indifférence totale au bruit, cécité état de mal myoclonique. Les auteurs notent une atrophie optique au fond d'oeil ; l'électrorétinogramme est éteint.

A 3 ans, l'électro-encéphalogramme est "iso-électrique".

Une biopsie cérébrale pratiquée à l'âge de 30 mois retrouve les signes histologiques et ultrastructuraux décrits par les auteurs finlandais.

Ils notèrent sur le plan biologique une augmentation de type "oligoclonal" des gamma-globulines dans le liquide céphalorachidien.

Ils signalent en outre que les activités enzymatiques lysosomiales (hydrolases acides) dosées dans le foie et le cerveau sont nettement augmentées et par là différentes du "pattern" enzymatique trouvé par VAN HOOFF (1974) (Communication personnelle) dans la maladie de Batten.

HAGBERG et al. (1974) (42) puis SVENNERHOLM et al. (1975) (93)

ont à nouveau insisté sur l'aspect biochimique de cette forme infantile d'encéphalopathie métabolique sont ils rapportent les premiers, trois cas d'origine finlandaise, les seconds, trois cas d'origine suédoise.

Ils mettent en évidence dans le cerveau de leurs malades des anomalies dans la composition en acides gras des phosphoglycérides, certaines de ces anomalies ayant pu être démontrées à un stade précoce de la maladie.

Les auteurs proposent pour nommer la maladie le terme de "lipidose à acides gras poly-insaturés" (P.F.A.L.).

C H A P I T R E I I I

ETUDE ANATOMO - CLINIQUE :

- *Maladie de Jansky-Bielschowsky*
- *Maladie de Hagberg-Santavuori*

3-1 . INTRODUCTION

Nous avons rapporté au chapitre précédant les observations cliniques, histologiques, histochimiques et ultrastructurales récentes de la littérature concernant deux formes d'idiotie amaurotique.

Apparemment très proches l'une de l'autre, ces deux "neuro-lipidoses ou s'apparentant" n'en comportent pas moins nombre de caractères distinctifs, tant sur le plan clinique que sur le plan anatomique (et notamment ultrastructural).

Dans notre cas, seule la biopsie cérébrale permit d'avancer le diagnostic de maladie de Jansky-Bielschowsky (ou idiotie amaurotique infantile tardive avec présence dans les neurones du système nerveux d'inclusions prenant essentiellement la forme de "corps multilamellaires").

Tentons, dans ce chapitre, pour chacune de ces deux formes d'idiotie amaurotique d'étiopathogénie encore obscure, d'en brosser le tableau clinique et d'en rapporter les principaux caractères anatomiques.

Nous évoquerons, dans le chapitre suivant, la conduite de notre diagnostic (chapitre IV).

3-2 . LA MALADIE DE JANSKY-BIELSCHOWSKY (ou IDIOTIE AMAUROTIQUE FAMILIALE INFANTILE TARDIVE)

3.2.1 - Historique

JANSKY (1908) (50) et BIELSCHOWSKY (1913, 1921) (11,12) rapportèrent les premiers la description de cette forme infantile tardive d'idiotie amaurotique, variante de la forme juvénile initialement décrite par BATTEN (1903) (7) puis SPIELMEYER (1905) (87) et VOGT (1905) (100).

Limité fut le nombre d'observations similaires publiées jusqu'en 1960 où ZEMAN et ALPERT montrèrent que les "lipides" intraneuronaux rencontrés dans des cas d'idiotie amaurotique à début tardif étaient des lipopigments autofluorescents. ZEMAN et DONAHUE (1963) (106) constatèrent que l'ultrastructure de ces cytosomes différait nettement de celle des "corps membraneux cytoplasmiques" décrits dans la maladie de TAY-SACHS.

SEITELBERGER (1962) (82) puis SEITELBERGER, JACOB et SCHNABEL (1967) (83) décriront une "variante myoclonique de lipidose cérébrale", entité qu'il rapprochèrent de celle rapportée par BIELSCHOWSKY (1913) (11).

De même, ZEMAN et DYKEN (1969) (107) contribuèrent largement à l'étude de la "maladie de BATTEN" (ou "BATTEN-VOGT Syndrome") par l'apport de leur 26 cas personnels, dont au moins huit formes infantiles tardives. En raison de la nature des altérations pathologiques ZEMAN et DYKEN (1969) (107) ZEMAN et al. (1970) (108) inclurent ces cas dans le groupe des "céroïde-lipofuscinoses neuronales".

Ils firent de la forme infantile tardive le type "Jansky-Bielschowsky". Depuis 1970, nombreuses ont été les études ultrastructurales et biochimiques concernant cette forme si particulière d'encéphalopathie métabolique, études qui, si elles n'ont pas encore apporté de solution biochimique radicale au problème, ont cependant largement contribué à en approfondir la connaissance.

3.2.2. - Etude clinique (cf tableau 3)

Selon ZEMAN et al. (1970) (108), ce n'est pas tant l'âge de début généralement situé entre 2 et 5 ans qui est caractéristique, mais plutôt la "dynamique évolutive" de la maladie ainsi que le type et l'importance clinique des phénomènes épileptiques.

Or, si les convulsions constituent le "maître symptôme" de la maladie, elles n'en représentent pas toujours les signes initiaux. En effet, de nombreux auteurs sont d'accord sur l'existence de "micro-symptômes" décelables à postériori par un interrogatoire précis et détaillé des parents, ceux-ci précédant l'entrée véritable dans la maladie : Petit retard psychomoteur, mauvaise acquisition de la parole voire discrète dégradation de l'élocution, troubles d'attitude ou de comportement, maladroresses gestuelles, apathie, irritabilité.

Parfois réellement la maladie débute cliniquement par des convulsions, le plus souvent généralisées, du type grand mal, laissant présager une évolution rapide et pernicieuse de la maladie.

Ailleurs, ce sont initialement des épisodes myocloniques mineurs ou des crises de type petit mal akinétique.

Quoiqu'il en soit, tous les types de phénomènes convulsifs peuvent être observés durant le cours de la maladie, mais seront plus particulièrement caractéristiques les "myoclonies".

Très souvent rebelles aux diverses thérapeutiques anticonvulsives, augmentant en fréquence et en intensité, ces phénomènes convulsifs sont un des signes dominants de l'affection, même très évoluée, et ZEMAN et DYKEN (1969) (107) pensent qu'ils peuvent être pour une part responsables de la rapide détérioration motrice et intellectuelle qui les accompagne.

En effet, le développement intellectuel s'arrête, les acquisitions verbales régressent, le langage devient presque incompréhensible, les mouvements volontaires se font de plus en plus rares, l'alimentation devient lente et difficile. L'enfant perd peu à peu toute communication avec son environnement.

Secousses myocloniques et troubles cérébelleux (ataxie, dysmétrie) complètent le tableau : extrêmement violentes et fréquentes ces myoclonies du visage et des membres rendent la marche très hésitante et les chutes fréquentes.

A caractère le plus souvent parcellaire et segmentaire, ces myoclonies sont parfois massives mais asynchrones, et sont par ailleurs nettement accentuées lors des stimulations exogènes (bruit, attouchement) (SEITELBERGER et al., 1967 (83) ; VAN BOGAERT, 1968 (98)). Celles-ci disparaissent néanmoins pendant le sommeil.

A peine remarque-t-on, à ce stade, une discrète altération visuelle dont les enfants ne se plaignent généralement pas et dont le dépistage s'avère particulièrement délicat à cet âge. Quoiqu'il en soit, les signes ophtalmologiques sont ici relégués au second plan du syndrome clinique, la cécité rétinienne ne survenant habituellement qu'à un stade tardif et évolué de la maladie (ZEMAN et al., 1970) (108).

Ne tenant plus assis, devenu "grabataire" en l'espace d'une à quelques années, l'enfant, très amaigri, incontinent, perd tout contact avec l'environnement et doit être alimenté par sonde naso-gastrique.

C'est alors un tableau complexe où s'associent l'état comateux de décérébration avec troubles du tonus et signes pyramidaux (contracture en flexion des membres avec souvent spasticité pyramidale), l'hyperexcitabilité myoclonique, l'atrophie musculaire.

L'enfant meurt habituellement cachectique des suites d'une infection respiratoire. L'évolution moyenne de la maladie est de l'ordre de 3 à 5 ans.

Mis à part l'aspect évocateur du tableau clinique, plusieurs signes para-cliniques ont une valeur importante dans l'orientation du diagnostic :

- la microcéphalie, quasi constante, suggérant :

- une atrophie cérébrale importante, confirmée par la dilatation conséquente du quatrième ventricule et de la grande citerne sur le pneumo-encéphalogramme, avec un épaississement de la voûte crânienne dans la région occipitale traduisant ainsi la prédominance postérieure de l'atrophie cérébrale.

- A l'examen détaillé du fond d'oeil, divers types de dégénérescence pigmentaire maculaire, péri-maculaire ou rétinienne (en particulier rétinite pigmentaire) ont été décrits dans la littérature.

Soulignons la très grande fréquence des signes atrophiques : Atrophie optique, pâleur et hypovascularisation rétinienne plus ou moins diffuse.

Notons cependant l'absence possible de toute atteinte rétinienne (ANDREWS et al. 1971) (4).

- L'électro-rétinogramme est précocément aboli, parfois dès la première année de la maladie ; or, ceci contraste avec l'apparente conservation des facultés visuelles de l'enfant ; il est vrai cependant qu'un E.R.G. éteint n'implique pas nécessairement une perte complète des fonctions rétiniennes (COPENHAVER et GOODMAN, 1960 (18) ; HARDEN et al. 1973) (45).

- Les anomalies électro-encéphalographiques ont souvent été observées en corrélation avec l'état clinique des jeunes enfants, celles-ci s'accroissant et s'aggravant parallèlement à la détérioration mentale de ces derniers et à l'augmentation de fréquence des accès épileptiques. D'abord faiblement dysrythmiques ou en rapport avec le type de convulsion présenté par le malade (grand mal, le plus souvent), les tracés se dégradent peu à peu avec, sur un fond d'activité irrégulière de 2 à 7 C/seconde d'abord postérieure puis diffuse et quasi permanente, apparition de décharges paroxystiques d'ondes lentes et de complexes irréguliers de pointes-ondes, de plus haut voltage, synchrones et bilatérales, fréquemment asymétriques et pouvant correspondre cliniquement à des secousses myocloniques (PAMPIGLIONE et HARDEN 1973) (69).

PAMPIGLIONE et LEHOVSKI (1968) (70) décrivent une forme caractéristique de réponse de l'E.E.G. à la stimulation lumineuse intermittente lente (1 à 3 éclairs/seconde) ayant l'aspect de grandes pointes ondes occipitales de haut voltage, habituellement polyphasiques, synchrones des éclairs lumineux, quelquefois accompagnées de secousses des membres et des muscles faciaux, plus rarement de véritables crises convulsives.

Ce phénomène persiste en cas de sommeil spontané ou provoqué. Il n'est pas influencé

par l'abolition même précoce de l'E.R.G.

Au cours de l'évolution de la maladie, alors qu'on observe une diminution générale d'amplitude de toutes les activités électriques cérébrales (en dépit d'une augmentation clinique des épisodes myocloniques), la stimulation lumineuse continue à "évoquer" des potentiels occipitaux anormaux ; la recherche néanmoins de telles décharges à un stade évolue de la maladie nécessite des techniques particulières de "sommation" ; PAMPIGLIONE et HARDEN (1973) (69) ; HARDEN et al. (1973) (45).

- Dans le sang périphérique, la présence de lymphocytes vacuolés ou d'une hypergranulation azurophile des polynucléaires neutrophiles est aussi évocatrice ; (ZEMAN et STROUTH (1967) (109) DIEBOLD et al. (1968) (21), DONAHUE et al. (1968) (24), ZEMAN et al. (1970) (108) WITZLEBEN et al. (1971) (101).

- Sur le plan biologique, un déficit en peroxydase leucocytaire fut démontré par ARMSTRONG et al. (1973) (6) mais récemment remis en question par ZEMAN (1974) (110) et ANZIL et al. (1975) (5).

- Les biopsies appendiculaire, rectale, cutanée ou cérébrale peuvent faire le diagnostic face à la négativité des diverses investigations biologiques en montrant la présence dans les neurones du système nerveux central ou autonome d'inclusions prenant essentiellement la forme en microscopie électronique de "corps multilamellaires".

3.2.3 - Etude anatomo-pathologique (cf tableau 4)

3.2.3.1. Etude macroscopique

Macroscopiquement, l'examen "post mortem" des viscères abdominaux confirme l'absence d'anomalie spécifique ayant pu du vivant du malade orienter le diagnostic.

Il n'est pas observé d'hépto-splénomégalie.

Par contre, seront sévères les signes d'atrophie musculaire, les signes d'infection broncho-pulmonaire aiguë ou chronique.

Sur le plan cérébral, les lésions anatomiques sont le fait le plus frappant. A l'autopsie, le cerveau pèse habituellement moins de 800 grammes (entre 250 et 800 grammes suivant les auteurs) : cette atrophie cérébrale est globale, uniforme, intéressant cortex, substance blanche, noyaux gris sous-corticaux, nerfs, chiasma et aires optiques (SEITELBERGER et al., 1967) (83). La dilatation ventriculaire, plus ou moins importante, est habituellement symétrique.

L'atrophie cérébelleuse est elle aussi particulièrement sévère, prédominant parfois sur l'atrophie cérébrale.

Tronc cérébral et moëlle épinière sont également de petite taille.

Par contre, les nerfs crâniens autres que les nerfs optiques et les racines rachidiennes ont un aspect macroscopique normal.

3.2.3.2. Etude histologique et histochimique

La biopsie cérébrale corticale réalisée en cours de la maladie était encore il y a quelques années le seul moyen de diagnostic dans ces cas d'idiotie amaurotique.

Elle a permis non seulement d'approfondir les études réalisées dans ce type d'affection notamment sur le plan ultrastructural, mais encore d'effectuer des "contrôles évolutifs" en comparant les données d'autopsie à celles de la biopsie réalisée plusieurs mois voire plusieurs années avant le décès.

En microscopie optique, on assiste :

- au niveau du cortex cérébral à une dépopulation neuronale plus ou moins sévère, aboutissant parfois à l'aspect "spongieux" de la substance cérébrale (KLINKEN-RASMUSSEN, 1965 (55) ; SEITELBERGER et al. 1967 (84) ; ZEMAN et DYKEN, 1969 (107) ; DUFFY et al., 1968 (25) ; RICOY-CAMPO 1970 (78) ; DOLMAN et CHANG 1972 (22)).

L'examen histologique du cortex cérébelleux après autopsie mettrait en évidence un rétrécissement de la couche moléculaire, une réduction du nombre des cellules ganglionnaires dans la couche de PURKINJE, l'absence de cellules ganglionnaires dans la couche granulaire.

On assiste ainsi le plus souvent à une désorganisation marquée de l'architecture cellulaire corticale, tant au niveau du cerveau que du cervelet.

- s'y associe une réaction macro- et micro-gliale parfois marquée (DUFFY 1968 (25) ; HERMAN et al. 1971 (46) ; DOLMAN et CHANG, 1972)(22). Mais jamais prédominante ni intense, intéressant matière grise et substance blanche ; cette dernière ne présente habituellement pas de démyélinisation.

- caractéristique est l'accumulation dans les cellules nerveuses restantes d'une substance de surcharge dont les caractères histologiques et histo-chimiques les plus communément rencontrés sont les suivants :

a) Situation intra-cytoplasmique : n'intéressant souvent qu'une partie du cytoplasme, elle n'entraîne qu'une distension modérée des cellules qu'elle occupe.

De véritables "cellules ballonnées" ne sont que très rarement observées.

b) D'abondance variable, elle refoule quelquefois noyau et corps de NISSL en périphérie.

c) Non "spécificité" cellulaire : Neurones, cellules gliales, cellules endothéliales et périthéliales peuvent participer, dans le système nerveux, au processus de surcharge, et ceci quelles que soient les régions examinées.

d) En microscopie optique, elle prend un aspect granuleux ou microvacuolaire, mais dans l'ensemble assez homogène.

e) De nature lipopigmentaire, ce matériel dont la composition biochimique exacte reste controversée est habituellement colorée par le Noir Soudan, le "Oil Red O", le "rouge écarlate", le bleu de Toluidine. Fortement P.A.S. positif, ce matériel présente en outre une nette acido-résistance.

f) Sur coupes déparaffinées, peut être observée, en lumière ultra-violette, une nette autofluorescence jaunâtre des granules cytoplasmiques (ZEMAN et DONAHUE, 1963 (106) ; GONATAS et al. 1968 (34) ; ZEMAN et DYKEN 1969 (107), ZEMAN et al. 1970 (108) ; HERMAN et al. 1971 (46) ; GORDON et al. 1972 (36) ; CARPENTER et al. 1972 (17) ; RAPOLA et HALTIA, 1973 (74) ; PALLADINI et al. 1973 (68) ; PELLISSIER et al. 1974) (71).

Cette propriété semble spécifique des pigments lipofusciniques (ZEMAN et ALPERT 1963) (105).

Bien que souvent recherchée, elle est loin d'être retrouvée par tous les auteurs ceci parfois même en présence de pigments lipofusciniques typiques en microscopie électronique.

g) Enfin, sur coupes à congélation, la technique de GOMORI peut mettre en évidence une activité phosphatasique acide accusée des granules cytoplasmiques.

Cette réaction témoigne de la situation intralysosomiale de la surcharge cellulaire pour les différents auteurs qui ont appliqué cette technique dans la maladie de Batten (KOENIG et al. 1964 (56) ; SEITELBERGER et al. 1967 (83) ; GONATAS et al. 1968 (34) ; CARPENTER et al. 1972 (17) ; TOWFIGHI et al 1973) (96).

Des "formations globuloïdes" (ou "inclusions sphéroïdes") ont été décrites dans les neurones du globe pâle, du noyau dentelé du cervelet, et surtout du thalamus et du locus niger par SEITELBERGER et al. (1967) (83). Appelés "corpuscules myocloniques de type protéique" en raison de leur coloration par l'"Amino Black B 10", ils correspondent à une large accumulation lipopigmentaire intra-cytoplasmique.

3.2.3.3 . Etude Ultrastructurale

Nous l'avons dit en fin d'étude clinique, la forme infantile tardive d'idiotie amaurotique type Jansky-Bielschowsky est caractérisée sur le plan ultrastructural par la présence dans les neurones du système nerveux central et autonome d'inclusions prenant essentiellement la forme de "corps multilamellaires".

Cependant, il nous faut souligner :

- d'une part, la complexité certaine des différents signes ultrastructuraux observés jusqu'alors dans les cas d'idiotie amaurotique à début infantile tardif et juvénile, s'opposant ainsi à l'unicité des aspects en microscopie optique,

- d'autre part, l'aspect diffus de cette "surcharge" cellulaire, soupçonné en microscopie optique, confirmé par l'électronique : Ne se limitant pas, au seul système nerveux, le processus intéresse en outre nombre de cellules viscérales et de tissus répartis dans l'organisme ; ainsi l'ont constaté en microscopie électronique de nombreux auteurs.

a) Les "CYTOSOMES MULTILAMELLAIRES"

Ces "corps multilamellaires" représentent l'ultrastructure de base des dépôts lipopigmentaires observés dans cette forme d'idiotie amaurotique. Ils furent successivement décrits dans la littérature sous le nom de :

- "Corps multiloculaires" (ZEMAN et DONAHUE, 1963) (106).
- "Corps principaux pléiomorphes" (ODOR et al. 1966) (67)
- "Corps granuleux osmiophiles avec fragments membranaires" (SLUGA et MAJDETZKI, 1967) (85).
- "Cytosomes multilamellaires" (GONATAS et al., 1968) (34) ; GAMBETTI et al. 1970 (32) ; ISHII et al. 1971 (48) ; JACOB et al. 1975) (49).
- "Agréats de membranes lisses" (RICHARDSON et BORNHOFEN, 1968) (76).
- "Corps curvilignes" (DUFFY et al., 1968 (25) ; MENKES et PRICE 1969 (62) ; ANDREWS et al. 1971 (4) ; DOLMAN et al. 1972 (22) ; BOLMERS et al. 1973 (15) ; DAL CANTO et al. 1974 (19) ; ADELMAN et al. 1974 (1) ; BECKERMAN et al. 1975 (9))
- "Cytosomes à profils curvilignes" (CARPENTER et al 1972 (17) ; ANZIL et al., 1975) (5).

D'appellation différente, ces inclusions n'en comportent pas moins le même type de structure interne.

Certains auteurs les retrouvent presque exclusivement dans la forme infantile tardive (GONATAS 1968 (34), RICHARDSON et BORNHOFEN 1968 (76) ; DUFFY 1968 (25) MENKES et PRICE 1969 (62) ; ELFENBEIN et CANTOR 1969 (27) ; HERMAN 1971 (46) ISHII et GONATAS 1971) (48).

On les retrouve parfois, mais avec une fréquence nettement inférieure, dans la forme juvénile qui débute après l'âge de 5 ans, et des auteurs ont décrit des formes dites "de transition", associant aux corps curvilignes d'autres types de structure, notamment en forme "d'empreintes digitales", retrouvés plus fréquemment dans la forme juvénile (HERMAN et al. 1971 (46) ; WITZLEBEN et al. 1971 (101) ; CARPENTER et al 1972 (17) ; SHRODER et al. 1971 (81) ; TOWFIGHI et al. 1973 (96) ; JOOSTEN et al. 1973 (53) ; RAPOLA et HALTIA 1973 (74) ; MIZUNO et al. 1973 (64) ; JERVIS et DONAHUE 1975 (51).

Signalons le cas de DAL CANTO et al. (1974) (19) qui ne retrouvent que des corps curvilignes dans les neurones et qu'ils classent comme "variante atypique" de la forme juvénile d'idiotie amaurotique et celui de JERVIS et DONAHUE (1975) (51), où structures en forme "d'empreintes digitales" sont observées associées à d'autres structures lamellaires chez un enfant dont la maladie débuta à l'âge de 18 mois.

Morphologiquement, de forme et de taille variables (0,5 à 5 μ), chaque "cytosome à profils curvilignes" est composé de courts profils curvilignes en forme de croissants, de demi-cercles, de S incurvés ou quelquefois de cercles complets ou de tubes. Chaque profil curviligne en particulier apparaît à un fort grossissement tel un faisceau de lamelles denses et claires, d'égale largeur, et de périodicité de 45 à 50 Angstroms.

Les faisceaux ne contiennent que rarement plus de quatre lignes denses. L'épaisseur de ces faisceaux s'étale de 133 à 240 Angstroms (CARPENTER et al. 1972) (17). Ces profils curvilignes, plus ou moins tassés dans une matrice de densité variable, sont observés groupés et entourés soit partiellement, soit totalement par une membrane unitaire.

DUFFY (1968) (25) ne trouva pas de membrane à ses corps curvilignes.

Variables en nombre, les cytosomes sont dispersés au hasard dans le cytoplasme, à proximité des ergastoplasmes, sans qu'aucune relation évidente avec d'autres organites cytoplasmiques n'ait été établie, jusqu'alors de façon ferme.

Des auteurs, cependant, face à certains aspects ultrastructuraux ont suggéré leur origine mitochondriale (ZEMAN et DONAHUE 1963 (106) ; SLUGA, 1967) (85). Rien est encore actuellement prouvé.

De nombreux auteurs sont d'accord sur la généralisation quasi-totale dans l'organisme de ce processus "de stockage".

L'accumulation du matériel pathologique a en effet d'abord été observée dans les cellules du système nerveux central par biopsie corticale ou autopsie et dans les cellules ganglionnaires du système nerveux autonome périphérique par biopsie rectale (BODIAN and LAKE, 1963) (14).

DUFFY (1968) (25) observa dans la rate et le colon des inclusions similaires à celles du cerveau.

VAN HAELEST et GABREELS (1972) (99) proposèrent l'appendicectomie comme moyen de diagnostic précoce de la maladie de BATTEN.

CARPENTER et al. (1972) (17) étudièrent la participation musculaire striée, nerveuse périphérique et cutanée au processus de surcharge, tissus plus accessibles à la biopsie que le cerveau, l'appendice ou le rectum.

DOLMAN et al. (1972) (22) démontrèrent la présence de corps curvilignes identiques non seulement dans le système nerveux mais aussi quasiment dans tous les organes, en microscopie électronique : Muscles lisses, myocarde thyroïde, glandes surrénales, pancréas, foie, rate, reins, poumons.

BOLMERS et al. (1973) (15) discutèrent l'importance de la biopsie du nerf sural chez les patients atteints de dégénérescence cérébro-rétinienne.

RAPOLA et HALTIA (1973) (74) insistèrent à leur tour sur l'importance de l'examen des cellules ganglionnaires de l'appendice vu la difficulté fréquente selon eux de trouver un matériel pathologique typique au seul examen d'une biopsie de peau, comme celle d'observer des inclusions leucocytaires, phénomène assez peu spécifique (WITZLEBEN et al. 1971) (101).

Pourtant, MARTIN et JACOBS (1973) (60) rapportent l'abondante présence de corps curvilignes dans les glandes exocrines, vaisseaux, fibroblastes, cellules de SCHWANN, et cellules épithéliales d'une biopsie de peau.

Pour ces derniers, cet examen s'avère utile, d'une part chez le malade pour fixer le degré d'extension extra-neurale du processus, d'autre part, chez de plus jeunes éléments d'une même fratrie pour en recevoir l'atteinte, enfin pour le repérage ou le dépistage d'éventuels hétérozygotes.

La place prise par de telles inclusions à un stade donné d'une "évolution" encore hypothétique a été abondamment discutée dans la littérature sur la base d'études histochimiques (activité phosphatasique acide notamment) et d'observation ultrastructurales.

Des relations possibles entre inclusions pathologiques et organites intracytoplasmiques ou entre divers types d'inclusions, avec entre elles des "formes ou stades intermédiaires", ont été suggérées, et seulement suggérées, par quelques auteurs (ZEMAN et DONAHUE 1963 (106), KOENIG et al. 1964 (56), SLUGA et MAJDETZKI 1967 (85), SEITELBERGER et al. 1968 (84), RICHARDSON et BORNHOFEN 1968 (76), HERMAN et al. 1971 (46), VAN HAELST et GABREELS 1972 (109), ZEMAN 1974)(110)

Cependant, DUFFY et al. (1968) (25) ont montré l'absence de modification ultra-structurale significative des corps curvilignes de leur malade entre la biopsie et l'autopsie cinq mois plus tard.

GAMBETTI (1970) (32) fait les mêmes constatations : Deux ans séparent biopsie et autopsie, les cytosomes multi-lamellaires ne sont pas modifiés après ces deux ans d'évolution.

ISHII et GONATAS (1971) (48) penchent dans ce sens en attribuant aux cytosomes multilamellaires rencontrés chez leur malade, l'appellation de "Corps résiduels". TOWFIGHI et al. (1973) (96) par des études nécropsiques chez deux patients possédant des cytosomes multilamellaires, constatèrent que l'ultrastructure de ces inclusions n'avait guère changé en un laps de temps égal à deux ans pour l'un, près de quatre ans pour l'autre, entre la biopsie et l'autopsie.

Or, chez aucun de ces derniers auteurs ne sont observées de formes de transition entre inclusions multilamellaires et lipofuscine ; cette dernière est, en outre, caractérisée dans leurs observations par son absence ou sa pauvreté.

b) Les "CYTOSOMES A STRUCTURE EN FORME "D'EMPREINTES DIGITALES" ont été décrits par SUZUKI et al. (1968) (92), ZEMAN et DYKEN (1969) (107), BERGER et al. (1969) (10), GONATAS et al. (1969) (35), HERMAN et al. (1971) (46), CARPENTER et al. (1972) (17), BOLMERS et al. (1973) (15), RAPOLA et HALTIA (1973) (74), TOWFIGHI et al. (1973) (96), PELLISSIER et al. (1974) (71), ADELMAN et al. (1974) (1), BECKERMAN et al. (1975) (9), JERVIS et DONAHUE (1975) (51).

Pour GONATAS et al. (1969) (35), cette variété d'inclusions ne se rencontrerait que dans la forme juvénile d'idiotie amaurotique familiale.

Cette notion paraît être actuellement abandonnée vu l'absence de corrélation clinico-pathologique franche dans l'étude de ces formes juvéniles et infantiles tardives (TOWFIGHI et al., 1973 (96) ; ZEMAN, 1974) (110).

D'autant que des formes infantiles tardives ont été décrites associant un mélange de structures curvilignes et en forme "d'empreintes digitales" non seulement dans la même cellule mais encore à l'intérieur du même cytosome (CARPENTER et al. 1972 (17) ; SCHRÖDER et al. 1972 (81) ; TOWFIGHI et al. 1973 (96) ; PELLISSIER et al. 1973 (71) ; JOOSTEN et al. 1973 (53) ; RAPOLA et HALTIA 1973) (74).

Ceci tend à prouver du moins que ces deux types d'inclusions sont les manifestations du même désordre initial et laissent à nouveau entrevoir l'idée d'une possible "évolution structurale", admise par les uns, contestée par d'autres.

Morphologiquement, le cytosome à structure en "empreintes digitales" apparaît tel un groupe de lignes denses parallèles, rangées en paires (5 à 20 paires dans chaque groupe). Au centre de chaque paire, existe une étroite ligne claire de 15 Angströms de large.

Les lignes denses ont chacune une largeur de 23 Angströms. Chaque paire de lignes denses est séparée de voisine par un espace clair de 25 Angströms.

Les lignes denses sont parfois droites, le plus souvent légèrement incurvées. A l'intérieur du même groupe, elles restent à une distance uniforme les unes des autres, excepté au centre d'une courbe où elles se joignent en système en "rayon de miel" (CARPENTER et al. 1972) (17).

Ces structures sont toujours observées entourées soit partiellement, soit totalement par une membrane unitaire.

Ces inclusions possèdent dans l'organisme une répartition à peu près superposable à celle des corps curvilignes (CCP).

c) D'autres types d'inclusions ont été décrits dans la littérature :

- Associées aux "cytosomes à profils en forme d'empreintes digitales" (CFP), ont été décrites par CARPENTER et al. (1972) (17) dans trois formes juvéniles (cas n°5, 6 et 7) des inclusions dont l'ultrastructure se rapprochait de celle des "cytosomes à profils curvilignes" mais dont le contenu était plus hétérogène, l'organisation plus lâche, la densité plus faible. Vu la présence en leur sein de courts faisceaux linéaires, rectilignes ou onduleux, se fusionnant par endroits les auteurs les nommèrent : "cytosomes à profils rectilignes" (CRP).

- Les corps granuleux lipidiques avec structure cristalline (ZEMAN et DYKEN 1969) (107) sont à rapprocher des "CFP".

- Les corps membraneux irrégulièrement concentriques (SLUGA et MAJDEZKI 1967 (85) ; SEITELBERGER et al. 1968 (84) ; BERGER et al. 1969 (10) ; MIZUNO et al. 1973) (64) sont à rapprocher des "corps zébrés".

- Les "CORPS ZEBRES" sont un type d'inclusions très fréquemment rencontré dans la littérature.

Initialement observés par ALEU et al. (1965) (2) et UCHIMURA et al. (1965) (97) dans des cas de Gargoylisme, puis par ESCOUROLLE et al. (1969) (29), DEKABAN et al. (1971) (20) dans la maladie de San Filippo, de tels "corps zébrés" ou s'apparentant ont été retrouvés, de façon plus occasionnelle, il est vrai, dans des cas d'idiotie amaurotique non gangliosidique par KIDD et al (1967) (54), DUFFY et al. (1968) (25), BROWN et al. (1968) (16), ELFENBEIN et CANTOR (1969) BERGER et al. (1969) (10), PELLISSIER et al. (1971) (71), HERMAN et al. (1971) (46), ANDREWS et al. (1971) (4), CARPENTER et al. (1972) (17), RAPOLA et HALTIA (1973) (74), GOEBEL et al. (1973) (33), ANZIL et al. (1975) (5).

Ce sont des inclusions ovoïdes, de 0,5 à 1,5 μ entourées d'une membrane unitaire dont la structure interne est constituée d'une alternance de lignes claires et sombres. La fusion de deux lignes sombres aboutit à la formation d'une bande plus épaisse.

Retrouvés parfois associés à des "corps membraneux cytoplasmiques" tels qu'ils ont été décrits par TERRY et WEISS (1963) (94) dans la maladie de TAY-SACHS, ne constituant que rarement l'élément prédominant des différentes inclusions rencontrées, ces corps zébrés ne semblent pas avoir, selon les auteurs, de spécificité particulière (BERGER et al. 1969 (10) ; HAGBERG et al. 1974) (42). Notons qu'ils n'ont jamais été mis en évidence dans la maladie de NIEMANN-PICK.

- La LIPOFUSCINE : Nommée ainsi par BORST en 1922, ce lipopigment avait déjà été observé en 1842 par HANNOVER dans le système nerveux. STÜBEL démontra ses propriétés autofluorescentes en 1911 (91). LILLIE et al. (1941) (58) et LEVINE (1968) (57) proposèrent le terme de CEROIDE en raison de sa forte analogie avec la lipofuscine observée dans les cellules hépatiques d'un foie cirrhotique.

CEROIDE et LIPOFUSCINE ayant la même pathogénèse chimique, les mêmes propriétés autofluorescentes, sont, par ces méthodes, indiscernables l'une de l'autre. Identiques aussi, leurs caractères ultrastructuraux sont aujourd'hui classiques les corps lipofusciniques typiques ou "pigments d'usure" unissent une composante vacuolaire claire, transparente et homogène et un contingent osmiophile, granuleux opaque aux électrons.

La lipofuscine n'a été mentionnée en surcharge significative que dans les travaux de GONATAS et al. (1969) (35), ZEMAN et DYKEN (1969) (107); ZEMAN et al. (1970) (108), PALLADINI et al. (1973) (68).

ZEMAN et al. (1970) (108) insistent toutefois sur l'intrication fréquente des différents aspects ultrastructuraux : Corps curvilignes, structures en forme "d'empreintes digitales", inclusions lipofusciniques.

NEVALAINEN et al. (1973) (65), PALLADINI et al. (1973) (68) ne retrouvent, que de la lipofuscine sous son aspect typique, à l'exclusion de tout autre inclusion.

La littérature nous montre que la majorité des auteurs, excepté ELFENBEIN et CANTOR (1969) (27), ZEMAN et DYKEN (1969) (107), RAPOLA et HALTIA (1973) (74) n'ont pas observé de corps lipofusciniques typiques dans leurs formes infantiles tardives d'idiotie amaurotique, en dépit d'une positivité de certaines réactions histochimiques et de la constatation d'une autofluorescence en lumière ultra-violette (ZEMAN et DONAHUE, 1963 (106), GONATAS et al. 1968 (34), HERMAN et al. 1971 (46), GORDON et al. 1972 (36) ; CARPENTER et al. 1972 (17) ; PELLISSIER et al (1974) (71).

Notons, cependant, que cette autofluorescence n'a souvent pas été systématiquement recherchée et que certaines structures rencontrées ont été, par ailleurs, assimilées à la composante claire et vacuolaire, ou dense et granuleuse de la lipofuscine (ELFENBEIN et CANTOR 1969 (27), BOLMERS et al. 1973 (15), PELLISSIER et al. 1974 (71) ; DAL CANTO et al. 1974) (19).

Enfin, contrairement à l'avis de GAMBETTI (1970) (32) qui nie toute transformation possible des inclusions curvilignes en granules lipofusciniques, des auteurs suggèrent pourtant la possibilité d'un seul et unique processus métabolique, à étapes successives, au bout duquel intervient l'accumulation lipopigmentaire (SEITELBERGER et al. 1968 (84) ; HERMAN et al. 1971 (46) ; VAN HAELEST et GABREELS 1972) (99).

3.2.3.4. Etude Biochimique

L'abondance des observations ultrastructurales publiées jusqu'alors dans ce type d'idiotie amaurotique avec prédominance de "cytosomes avec profils curvilignes" contraste avec la relative pauvreté des études biochimiques pratiquées parallèlement.

Ceci s'explique en général par le peu de matière cérébrale dont ont pu bénéficier les auteurs du vivant du malade après simple biopsie cérébrale chirurgicale.

Ces derniers sont en général d'accords sur la nature "en partie lipidique" de ces inclusions, mais n'en restent pas moins perplexes quant à leur composition exacte (lipo-protéique, glycolipo-protéique).

En effet, si les analyses biochimiques ont clairement démontré, dans la plupart des cas, l'absence de modification des principaux gangliosides cérébraux, celles-ci en outre n'ont pas montré, dans le tissu nerveux, d'élévation d'un lipide spécifique ; or, la présence d'un composant lipidique dont l'ultrastructure correspond aux structures membraneuses est, par ailleurs largement démontrée par les réactions histochimiques (DONAHUE et al. 1967 (23) ; DUFFY et al. 1968 (25) ; RICHARDSON et BORNHOFEN 1968 (76) ; GONATAS et al. 1968 (34) ; ELFENBEIN et CANTOR 1969 (27) ; HERMAN et al. 1971 (46) ; HABERLAND et al. 1972 (39) ; CARPENTER et al. 1972 (17) ; BOLMERS et al. 1973 (15).

Les profils lipidiques cérébraux testés par ces différents auteurs se sont avérés "normaux" ou présentant quelques anomalies mineures et non spécifiques.

— ANDREWS et al (1971) (4), DOLMAN et CHANG (1972) (22) ont démontré par leur étude une réduction des acides gras saturés et poly-insaturés dans les fractions cérébrosidique et sulfatidique, ainsi qu'une augmentation de la teneur en céramide-trihexoside de la substance cérébrale.

- Une augmentation en céramide-trihexoside avait déjà été signalée par MENKES et PRICE (1969) (62).

- ZEMAN et al. (1970) (108), HERMAN et al. (1971) (46) ont suggéré que les différentes inclusions rencontrées pouvaient représenter diverses étapes dans l'évolution d'un processus unique de peroxydation lipidique, aboutissant à la formation d'un pigment résiduel insoluble et anormal, la céroïde.

- ADELMAN et al. (1974) (1) ont évoqué un éventuel déficit enzymatique du métabolisme glyco-protéique, avec accumulation intra-neuronale de sialoglycoprotéines.

Si ce déficit existe, la nature de ce système enzymatique, unique ou multiple reste encore totalement inconnue.

Néanmoins, cette hypothèse reste en vogue vu la généralisation du processus de "surcharge" démontrée par beaucoup d'auteurs. Il semble intéressant, cependant de noter l'incidence neurologique fondamentale de ce "dysmétabolisme" (lipidique?) contrastant avec l'absence ou la pauvreté des manifestations cliniques extra-nerveuses en dépit d'une participation viscérale ou tissulaire notable sur le plan morphologique.

- ZEMAN (1974) (110) confirme l'hypothèse d'une accélération des processus de peroxydation des acides gras poly-insaturés avec production de peroxydes (ou oxydants hautement réactifs) attaquant les molécules biologiques fonctionnelles voire les organites sub-cellulaires. Ces produits, par ailleurs très instables, conduisent à la formation rapide de lipo-pigments pouvant secondairement par leur accumulation contribuer à l'altération des capacités de biosynthèse cellulaire.

3.3 - LA MALADIE DE HAGBERG-SANTAVUORI (ou Encéphalopathie progressive de type finlandais)

3.3.1 - Historique

. RICHTER et PARMELEE (1935) (77), TINGEY et al. (1958) (95) et puis surtout HAGBERG et al. (1968) (41) décriront dans la littérature les premiers cas de cette forme infantile bien particulière d'idiotie amaurotique familiale, observée avec prédilection dans le nord de l'Europe.

. D'autres cas similaires furent ensuite rapportés par LEVINE et al. (1968) (57), RYAN et al. (1970) (79), NEVALAINEN et al. (1973) (65), RAPOLA et HALTIA (1973) (74).

. SANTAVUORI et al. (1973) (80) étudièrent cliniquement le cas de 15 malades atteints de cette forme infantile des "ainsi nommées : céroïde-lipofuscinoses neuronales".

HALTIA et al. (1973) en rapportèrent l'étude morphologique et biochimique (44) ainsi que celle, la même année, de trois autres cas supplémentaires (43), s'ajoutant ainsi à leur précédente série.

. HAGBERG et al. (1974) (42) et SVENNERHOLM et al. (1974) (93) étudièrent six nouveaux cas suédois et finlandais sur le plan morphologique et biochimique. La même année, AICARDI et GOUTIERES (France) (37), STEPHENSON (Angleterre) (88) et EVRARD (Belgique) (30) en rapportèrent chacun un cas.

. Tout récemment, JERVIS et DONAHUE (1975) (51) décriront une forme atypique d'encéphalopathie progressive, se rapprochant de celle dont nous allons, ici, tenter de brosser le tableau.

3.3.2. - Etude clinique (cf tableau 3)

. Ces enfants ont généralement un développement moteur et intellectuel tout à fait normal la première année de leur vie.

. L'âge de survenue des premiers signes est compris entre 8 et 18 mois : C'est essentiellement un arrêt du développement psycho-moteur suivi d'une détérioration progressive, rapide et importante avec démence sévère à l'âge de 2 ans. Un comportement "autistique" est quelquefois décrit.

. Apparaissent, en même temps :

- une hypotonie généralisée avec ataxie du tronc et des membres (entre 8 et 21 mois),
- une hyper-réflexie ostéotendineuse relativement précoce,
- une microcéphalie avec périmètre crânien à 2 DS en-dessous de la moyenne,
- des troubles visuels précoces, observés dès l'âge de 12 mois, avec cécité totale et définitive entre 18 mois et 4 ans.

. Les secousses myocloniques apparaissent vers 2 ans : Elles intéressent les membres, le tronc, la face.

D'abord minimes, s'accompagnant de mouvements caractéristiques de "tricotage" des mains et avant-bras, elles augmentent progressivement en fréquence et en gravité.

. Des convulsions sont observées dans près de 3/4 des cas, rarement de type généralisé, toujours "tardives" (entre 16 et 28 mois), relativement peu fréquentes et de courte durée (SANTAVUORI et al. 1973) (80).

. La maladie atteint sa phase "d'extinction" durant la troisième année. En état de vie végétative et de complet mutisme, les enfants, hypertoniques, présentent transitoirement des crises d'opisthotonos avec flexion hypertonique des bras, extension des jambes et rigidité du tronc. Est également caractéristique l'état d'hyper-excitabilité de ces enfants réagissant par une recrudescence des secousses myocloniques à n'importe quelle stimulation exogène.

Si le stade "terminal" ("burnt out stage") de la maladie se situe entre 19 et 34 mois, le décès survient de façon variable, entre 5 et 6 ans.

. En ce qui concerne les investigations para-cliniques, sont caractéristiques :

- l'atrophie optique, l'hypopigmentation rétinienne et la dystrophie maculaire brunâtre à l'examen détaillé du fond d'oeil.
- l'extinction très précoce de l'électro-rétinogramme
- à l'E.E.G. l'"isoélectricité" après l'âge de 3 ans,
- l'aspect normal de l'électro-myogramme et de la vitesse de conduction nerveuse,
- l'atrophie cérébrale généralisée particulièrement marquée à l'examen pneumo-encéphalographique,
- l'absence de lymphocytes vacuolés dans le sang périphérique, mais présence dans 1/3 des cas d'une hypergranulation des polynucléaires neutrophiles,
- l'aspect normal du myélogramme, du L.C.R. ainsi que des différents dosages biochimiques sanguins et urinaires ; HAGBERG et al. (1968,1974) (41) (42) ont mis, cependant, en évidence, par chromatographie, des anomalies dans la composition en acides gras des lécithines et trigycérides sériques.
- la présence, enfin, d'une destruction corticale très importante à la biopsie cérébrale, avec inclusions particulières dans les neurones centraux et autonomes (Biopsie rectale, appendicectomie).

. Ce type d'encéphalopathie progressive ou forme infantile d'idiotie amaurotique familiale s'observe en dehors de la race juive et plus particulièrement dans le nord de l'Europe. (Finlande, Suède...). Elle se présente génétiquement, comme une maladie héréditaire récessive autosomique, pouvant atteindre indifféremment les deux sexes, et ceci à l'intérieur d'une même fratrie (SANTAVUORI et al. 1973) (80).

3.3.3. Etude Anatomo-pathologique (cf tableau 4)

3.3.3.1 - Etude macroscopique

Macroscopiquement, l'autopsie de ces enfants, outre un profond retard staturo-pondéral et une amyotrophie sévère, montre une microcéphalie importante avec atrophie cérébrale généralisée.

Le système ventriculaire est globalement dilaté.

Les lepto-méniges sont discrètement épaissies, le cortex cérébral réduit à l'état de "fine bordure".

La substance blanche de couleur grisâtre, d'aspect gélatineux, de consistance ferme est, elle aussi, très appauvrie.

Cervelet, tronc cérébral et nerfs optiques sont, comme le reste, très atrophiés.

Le cerveau pèse, dans son ensemble, moins de 500 grammes.

La boîte crânienne présente dans certains cas une hyperostose prononcée. (HALTIA et al. (1973) (43).

Les viscères ont, dans l'ensemble, un aspect macroscopique normal.

Les poumons présentent les classiques signes de bronchopneumonie.

Tous les membres sont caractérisés par de sévères déformations positionnelles en flexion.

Un duvet cutané est quelquefois noté sur tout le corps, en particulier sur les bras et jambes (RYAN et al. 1970) (79).

3.3.3.2 - Etude histologique et histochimique

a) Au niveau du système nerveux central, tous les auteurs s'accordent à reconnaître :

- une démyélinisation marquée de la substance blanche et des nerfs optiques,
- une destruction neuronale sévère
- une gliose cellulaire abondante avec nombreux astrocytes hypertrophiques aux expansions grossières contenant d'épais paquets de fibilles gliales.
- une présence massive de cellules phagocytaires à cytoplasme grossièrement granuleux, fréquemment bi ou tri-nucléés, dont le nombre paraît croître parallèlement à la destruction neuronale,

- l'accumulation dans les neurones restant, ainsi que dans les cellules gliales, d'un matériel granuleux, dilatant les cellules et ressemblant histochimiquement à la lipofuscine : Cette surcharge est, en effet, faite de granules autofluorescents incolores voire légèrement jaunâtres, intensément colorés par le P.A.S. et le NOIR SOUDAN, fortement acides et très résistants aux divers solvants lipidiques.

Neurones et cellules gliales montrent, en outre, une forte activité phosphatase acide.

Les "phagocytes" observés contiennent eux aussi des granulations dont les propriétés tinctoriales et la fluorescence diffèrent quelque peu de celles observées ci-dessus dans les cellules nerveuses, évoquant une transformation chimique intra-phagocytaire du matériel dérivé de la décomposition neuronale (HALTIA et al. 1973) (44).

Cette surcharge intéresse de même les cellules endothéliales vasculaires.

b) De tels dépôts granuleux sont également observés

- au niveau du système nerveux périphérique et autonome (cellules de Schwann des nerfs périphériques, cellules ganglionnaires du tractus digestif, cellules épithéliales rétiniennes...)

- au niveau d'organes et tissus extra-nerveux sans toutefois destruction de ces tissus (organes lymphoïdes, thyroïde, pancréas, foie, rate, reins, testis, tubes séminifères, poumons, muscles cardiaque et squelettiques...) (HAGBERG et al. 1968 (41) ; RYAN et al. 1970 (79) ; NEVALAINEN et al. 1973 (65) ; HALTIA et al. 1973 (43) ; RAPOLA et HALTIA 1973 (74) ; GOUTIERES et al. 1974) (37).

3.3.3.3. Etude ultrastructurale

Si le matériel de "stockage" emmagasiné dans le cytoplasme des cellules intéressées ressemble histochimiquement à la lipofuscine, il s'en éloigne pourtant sur le plan ultrastructural, de même qu'il diffère du matériel de surcharge décrit dans les communications antérieures d'idiotie amaurotique infantile tardive.

Cette surcharge, en effet, prend l'aspect, en microscopie électronique, de dépôts globulaires, denses aux électrons, de forme ronde ou ovalaire de 0,1 à 0,5 μ de diamètre, pouvant se fusionner en de plus gros agglomérats, limités partiellement ou totalement par une membrane unitaire.

Leur composante interne est principalement granulaire, homogène, plus ou moins opaque, sans structure particulière (notamment membraneuse) décelable en son sein.

Aucune relation ferme entre ces dépôts et le réticulum endoplasmique ou d'autres organites intra-cytoplasmiques n'a pu être, jusque là, mise en évidence.

Par ailleurs, si "corps curvilignes", "cytosomes à profils en forme d'empreintes digitales" n'ont jamais été observés dans ce type d'encéphalopathie, d'occasionnels "corps zébrés" furent décrits par HAGBERG et al. (1974) (42), associés aux dépôts globulaires granuleux.

Enfin, neurones, cellules gliales astrocytaires, et cellules vasculaires participent, dans le système nerveux, à ce processus de surcharge.

Un autre fait remarquable, est l'abondance des cellules astrocytaires hypertrophiques, déjà mentionnées en microscopie optique, développant d'épaisses expansions fibrillaires caractéristiques.

L'âge du patient, la date de début des symptômes n'influencent en rien l'aspect ultrastructural des cellules nerveuses et extra-nerveuses.

3.3.3.4. Etude biochimique

Cette question est actuellement fort débattue.

En 1968, HAGBERG, SOURANDER et SVENNERHOLM (41) accompagnèrent leurs investigations anatomiques et histochimiques d'une étude biochimique montrant la diminution très prononcée chez leur malade de la plupart des lipides cérébraux étudiés (Cholestérol, Phosphoglycérides, sphingomyélines, cérébrosides et Gangliosides).

Cette diminution globale ne fut préalablement constatée par ces auteurs que dans un cas d'idiotie amaurotique congénitale (HAGBERG et al. 1965) (40) où l'atrophie cérébrale était là aussi considérable.

Ils suggèrent l'éventualité d'un trouble du métabolisme de l'acide linoléique, acide gras qu'ils trouvent à des taux particulièrement bas à la fois dans le cortex et dans la substance blanche.

Ils tendent ainsi sinon à associer du moins à rapprocher ces anomalies biochimiques de l'accumulation du matériel granulaire aux propriétés histochimiques caractéristiques des acides gras poly-insaturés.

Pour RYAN et al (1970) (79), le matériel "lipofuscinique" examiné se compose d'esters de cholestérol et de glyco-lipides liés au peroxyde encore non identifié d'une substance hautement insaturée (peut-être le phosphatidyl-éthanolamine) dont le métabolisme apparaît défectueux.

HALTIA, RAPOLA, SANTAVUORI et KERANEN (1973) (44), dans l'étude biochimique de leur 12 patients ou formes infantiles des "so-called Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis" constatent dans tous leurs échantillons cérébraux corticaux une réduction importante en Acide N-Acetylneuraminique (lié aux lipides) (NANA).

Les chromatographies en couches minces révèlent dans 4 cas une relative augmentation en GM3 (N-Acetylneuraminyl-lactosyl céramide). La présence cependant en quantité remarquable des principaux gangliosides cérébraux permet d'écarter selon eux la notion d'une gangliosidose actuellement connue.

C'est également l'avis de NEVALAINEN et al. (1973) (65) qui, bien qu'ayant constaté dans la matière grise une diminution des gangliosides totaux, conséquence probable de la destruction neuronale, les retrouvent sur le plan qualitatif à des taux normaux.

Ces auteurs ont en outre étudié les activités enzymatiques lysosomiales dans la substance blanche ; si certaines s'avèrent très augmentées, beaucoup se trouvent être dans les limites de la normale ; quelques unes par contre sont diminuées, mais de façon apparemment non spécifique.

Les analyses lipidiques réalisées enfin par SVENNERHOLM et al. (1975) (93) sur le tissu cérébral de trois enfants décédés de cette forme infantile d'idiotie amaurotique, ont montré un taux très bas de toutes les classes de lipides présents dans le cortex et la substance blanche, et en particulier des sphingolipides. Une autre analyse réalisée chez un quatrième enfant à un stade précoce de la maladie s'avéra normale.

En outre, la composition en acides gras des différents phosphoglycérides apparut caractéristique aux auteurs avec, dans les formes avancées, une diminution importante en acide docosa-héxaénoïque (métabolite principal de l'acide linoléique) associée à une augmentation parallèle en acide arachidonique.

Or, l'étude réalisée au stade précoce de la maladie semble vouloir indiquer que la baisse du premier est probablement la conséquence d'un trouble, d'origine enzymatique, du métabolisme du second, dont le taux est augmenté.

Ces constatations confirment et prolongent celles faites en 1968 par les mêmes auteurs.

Et si l'origine du trouble métabolique initial (peut être enzymatique) responsable de la "Maladie de HAGBERG-SANTAVUORI" n'a pas été encore découverte, il semble qu'un grand pas ait été fait par l'école finlandaise dans l'explication étiopathogénique de cette "lipodose à acides gras poly-insaturés".

TABLEAU 3 : IDIOTIES AMAUROTQUES (CLINIQUE)

TYPE	HAGBERG-SANTAVUORI	JANSKY-BIELSCHOWSKY	SYLVIE CH...
Age moyen de début	entre 8 et 18 mois	entre 2 et 5 ans	17 mois
Evolutivité	très rapide	variable	rapide
Age moyen "d'arrêt évolutif"	entre 2 et 3 ans	entre 4 et 8 ans	4 ans et demi
Age moyen de décès	entre 5 et 8 ans	entre 5 et 10 ans	6 ans et 10 mois
Regression/Stagnation du devt. psycho-moteur	+	+	+
Démence sévère	+	+	+
Ataxie cérébelleuse	+	+	+
Convulsions générales	<u>+</u>	+	+
Secousses myocloniques/ Hyperexcitabilité myoclonique	+	+	+
Stéréotypies gestuelles /Mouvements anormaux	+	<u>+</u>	+
Hyperspasticité	+	+	-
Altération visuelle/cécité	+	<u>+</u>	+
Microcéphalie importante	+	+	+
Signes d'atrophie cérébrale (Pneumo-encéphalogramme)	+	+	+
Atrophie optique/Dystrophie rétinienne (F.O.)	+	+	+
Dégénérescence pigmentaire maculaire et/ou rétinienne (F.O.)	-	<u>+</u>	-
Anomalies électromyographiques) ou de la vitesse de conduction) nerveuse)	-	-	-
Abolition de l'électrorétino- gramme	+	+	+
EEG hypovolté ou isodélectrique	+	-	-
Potentiels évoqués visuels	-	+	-
Lymphocytes vacuolés	-	<u>+</u>	-
Hypergranulation des Neutrophiles	<u>+</u>	<u>+</u>	-
Anomalies du L.C.R.	-	-	-

TABLEAU 4 : IDIOTIES AMAUROTQUES (NEUROPATHOLOGIE)

TYPE	HAGBERG-SANTAVUORI	JANSKY BIELSCHOWSKY	SYLVIE CH...
Poids cérébral	moins de 500g	200 à 800 g	650 g
Dépopulation neuronale	très sévère	sévère	modérée
Distension neuronale	importante	modérée	modérée
Démyélinisation (S.B.)	+	<u>+</u>	-
Réaction gliale	+	<u>+</u>	<u>+</u>
Présence de phagocytes multinucléés	+	-	-
Coloration au P.A.S. du matériel de surcharge	+	+	?
Colorations "lipidiques"	+	+	<u>+</u>
Acido-résistance du matériel de surcharge	+	+	?
Activité phosphatase acide	+	<u>+</u>	?
Résistance aux solvants lipidiques	+	+	?
Autofluorescence en lumière U.V.	+	<u>+</u>	-
Généralisation du processus de surcharge (organes extra-nerveux)	+	+	?
Ultra-structure :			
Corps granuleux	+	-	-
Corps curvilignes	-	+	+
Corps en empreintes digitales	-	<u>+</u>	-
Corps zébrés	<u>+</u>	<u>+</u>	+
Corps lipofusciniques	-	<u>+</u>	+

C H A P I T R E I V

SYNTHESE ANATOMO - CLINIQUE

4.1 . INTRODUCTION

L'observation que nous rapportons ici appartient au groupe des formes infantiles tardives d'idiotie amaurotique non gangliosidique, dont le nombre de publications n'a cessé de croître depuis que sont réalisées des études ultra-structurales plus ou moins systématiques du système nerveux central.

Certains auteurs, sur la base de critères morphologiques et histochimiques incluent ces formes dans le cadre anatomo-clinique de la "maladie de BATTEN-SPIELMEYER-VOGT" (ou Céroïde-lipofuscinoses Neuronales) qui regroupe :

- la forme infantile tardive (ou type Jansky-Bielschowsky) débutant cliniquement entre 2 et 5 ans.
- la forme juvénile (ou type Spielmeyer-Sjögren) débutant entre 5 et 10 ans en moyenne.
- la forme adulte (ou type Küfs-Hallervorden) (voir DUFOUR 1975) (26) d'apparition plus tardive.
- et plusieurs formes atypiques dites "transitionnelles" (ZEMAN et DYKEN 1969 (107) ; ZEMAN et al. 1970 (108) ; HERMAN et al. 1971 (46) ; DOLMAN et CHANG 1972 (22) ; GORDON et al. 1972 (36) ; VAN HAELEST et al. 1972 (99) ; BOLMERS et al. 1973 (15) ; RAPOLA et HALTIA 1973 (74) ; DAL CANTO et al. 1974 (19) ; PELLISSIER et al. 1974 (71) ; BECKERMAN et RAPIN 1975 (9)).

D'autres auteurs, au contraire, ont préféré, sur la base de critères ultra-structuraux, leur conserver une entité nosologique propre, les uns parlant de "lipidose infantile tardive", les autres d'"idiotie amaurotique infantile tardive avec corps curvilignes ou cytosomes multilamellaires", ou enfin de "maladie de surcharge neuroviscérale avec corps curvilignes ou cytosomes multilamellaires" (SEITELBERGER et al. 1967 (83) ; DUFFY et al. 1968 (25) ; RICHARDSON et BORNHOFEN 1968 (76) ; GONATAS et al. 1968 (34) ; BERGER et al. 1969 (10) ; ELFENBEIN et CANTOR 1969 (27) ; MENKES et PRICE 1969 (62) ; ANDREWS et al. 1971 (4) ; ISHII et al. 1971 (48) ; TOWFIGHI et al. 1973 (96) ; MARTIN et JACOBS 1973 (60) ; ADELMAN et al. 1974 (1) ; JACOB et al. 1975 (49)).

Comme les autres types de la Maladie de BATTEN (ou ainsi nommées : "Céroïde-lipofuscinoses Neuronales"), la forme infantile tardive ou type JANSKY-BIELSCHOWSKY est caractérisée par l'accumulation dans les cellules nerveuses de granules autofluorescents aux propriétés histochimiques de la céroïde ou de la lipofuscine (ZEMAN et DYKEN 1969 (107) ; ZEMAN et al. 1970) (108).

La caractérisent en outre une atrophie cérébelleuse sévère et, histologiquement, la présence d'inclusions sphéroïdes particulièrement dans les neurones du thalamus et du locus niger (SEITELBERGER 1962 (82) ; SEITELBERGER et al. 1967) (83). Biochimiquement, aucune anomalie ferme et plus particulièrement aucune altération spécifique du métabolisme des gangliosides n'a été jusqu'alors relevée (ZEMAN et al. 1970) (108).

Les études ultrastructurales de ces dix dernières années, ont montré dans le cytoplasme des cellules nerveuses la présence presque exclusive du moins largement prédominante chez ces enfants dont la maladie débute avant l'âge de 5 ans, d'inclusions à structure multilamellaire caractéristiques.

Plus récemment, des auteurs finlandais (HAGBERG et al. 1968 (41) ; SANTAVUORI et al. 1973 (80) rapportèrent plusieurs cas d'encéphalopathie infantile paraissant se rapprocher du groupe des "so-called Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis" et plus particulièrement du type Jansky-Bielschowsky mais s'en distinguant pour les raisons suivantes : la maladie débute cliniquement avant l'âge de 2 ans, parfois plus précocement dans la première année, sa course est rapide, les signes ophtalmologiques sont précoces et sévères, les phénomènes convulsifs sont pauvres ou absents, toujours tardifs.

Histologiquement, ces cas sont caractérisés par une importante destruction neuronale, avec présence massive de cellules phagocytaires fréquemment multinucléées. Neurones et cellules gliales contiennent tous les deux un matériel granuleux qui histochimiquement ressemble à la lipofuscine mais diffère en microscopie électronique autant de la lipofuscine (ou céroïde) que du matériel accumulé décrit dans la plupart des rapports de formes infantiles tardives d'idiotie amaurotique.

4.2 . SYNTHÈSE CLINIQUE (cf tableau 3)

Notre observation possède plusieurs caractéristiques qui la rapprochent des formes infantiles tardives d'idiotie amaurotique familiale regroupées sous le vocable de Maladie de JANSKY-BIELSCHOWSKY.

Cependant, tant que l'origine du trouble métabolique initial dans ce groupe de "lipidoses" ou "s'apparentant" n'aura pas été découverte, une telle classification ne peut être qu'arbitraire et sujette à d'ultérieurs remaniements puisque ne reposant pas sur l'état actuel de nos connaissances sur des données biochimiques précises. Il paraît néanmoins logique de conserver ce mode de classification "par tranche d'âge", qui, selon LYON et THIEFFRY (1975) (59), correspond à une réalité biologique profonde, des travaux récents montrant bien qu'entre la forme précoce et tardive d'une même maladie, il existe des différences réelles, d'ordre biochimique : iso-enzymes différentes, déficit enzymatique total ou partiel".

Plusieurs signes cliniques évocateurs nous ont initialement incité à rapprocher notre observation de celles décrites par les auteurs finlandais :

C'est d'abord la précocité du début clinique chez notre malade puisqu'à l'âge de 25 mois le retard psycho-moteur et la microcéphalie sont déjà assez importantes. Par ailleurs, les signes cérébelleux furent semble-t-il inauguraux et observés dès l'âge de 17 mois.

De même, l'apparition relativement "tardive" vers l'âge de 3 ans des convulsions généralisées, les mouvements anormaux, l'hyperexcitabilité myoclonique avec recrudescence aux stimuli ont également plaidé dans ce sens.

Cependant, la course évolutive moins "foudroyante" de la maladie, la survenue de convulsions généralisées résistantes au traitement médical et persistant pendant plus d'un an sans augmenter en fréquence ni en intensité, l'existence de myoclonies des membres supérieurs et de la face réagissant aux stimulations exogènes, l'altération progressive de la conscience, la microcéphalie importante enfin, sont autant de signes évoquant cliniquement le diagnostic de maladie de Jansky-Bielschowsky.

En dépit de l'identité clinique apparemment très proche de ces deux formes infantiles (type Hagberg-Santavuori) et infantile tardive (type Jansky-Bielschowsky) d'idiotie amaurotique, la cécité précoce est l'un des signes dominants de la première.

Or, ce ne fut pas le cas de notre malade chez qui l'altération des capacités visuelles s'est cliniquement manifestée de façon tardive par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes ; en effet, à l'âge de 38 mois seulement on notait une disparition chez l'enfant de la réponse à la lumière.

En outre, l'Electrorétinogramme se trouve dans notre cas aboli mais emble-t-il de façon tardive, contrairement aux malades finlandais chez qui l'extinction précoce de l'E.R.G. est là aussi un fait caractéristique (Notons qu'elle est également précoce dans le type Jansky-Bielschowsky).

A l'examen détaillé du fond d'oeil, l'atrophie optique bilatérale fut le seul signe objectif chez notre malade, sans tache rouge cerise ni autre anomalie pigmentaire maculaire, périmaculaire ou rétinienne.

HALTIA et SANTAVUORI (1973) (43,80) notent dans leur cas une discrète coloration brunâtre de la macula avec hypopigmentation rétinienne diffuse sans accumulation de type "rétinite pigmentaire" ou s'apparentant. Ils constatent bien sûr une atrophie optique dans presque tous leur cas.

Au contraire, mise à part l'extinction précoce de l'E.R.G., les altérations ophtalmologiques du type Jansky-Bielschowsky sont habituellement tardives et ne dominent jamais la scène clinique (contrairement à la forme juvénile ou type Spielmeier-Vogt-Sjögren, où une amblyopie progressive précède parfois de plusieurs années l'apparition de convulsions).

Cependant, la constatation chez un malade atteint d'une forme infantile tardive d'idiotie amaurotique d'une atrophie optique associée à une dégénérescence pigmentaire de la macula ou des aires périmaculaires est assez caractéristique du type Jansky-Bielschowsky.

Cette atteinte rétinienne n'est cependant pas constante et peut même faire totalement défaut (ZEMAN et al. 1970 (108) ; ANDREWS et al. 1971) (4). Ce fut le cas chez notre malade.

L'un des faits caractéristiques de la maladie de Hagberg-Santavuori est la diminution de voltage progressive de l'activité électro-encéphalographique avec tendance à "l'iso-électricité" du tracé dès l'âge de 3 ans (SANTAVUORI et al. 1973) (80). Nous n'avons pas observé chez notre malade un tel aplatissement du tracé électrique.

Les premiers enregistrements pratiqués montrèrent des signes de comitialité diffuse, non spécifique et sans signe de focalisation ; ceux-ci précédèrent de quelques mois l'apparition des crises convulsives généralisées de type Grand Mal à l'âge de 3 ans.

A 5 ans le tracé restait très perturbé avec fréquentes anomalies à type de décharges de pointes-ondes de 1 à 1,5 C/s, permanentes et diffuses, sur un fond d'activité de base désorganisé. Si ce tracé s'accorde assez bien avec le type Jansky-Bielschowsky, la stimulation lumineuse intermittente fut, par contre, sans effet. La présence de pointes-ondes occipitales de haut voltage, synchrones d'une S.L.I. de basse fréquence (1 - 3 C/s) est actuellement reconnue comme caractéristique et typique de la forme infantile tardive d'idiotie amaurotique type Jansky-Bielschowsky.

Chez notre malade, la recherche de tels potentiels évoqués visuels seulement quelques mois avant le décès fut quasiment négative, fait qui ne s'explique pas, selon HARDEN et al. (1973) (45), par l'extinction parfois très précoce de l'Electrorétinogramme mais par la nécessité d'utiliser pour cette recherche à un stade tardif des techniques particulières de "sommation".

Toutes les investigations biologiques sanguines et urinaires réalisées chez notre malade restèrent vaines.

Il n'a pas été dosé d'anomalie électrophorétique du L.C.R.. Les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires furent elles aussi normales.

Malheureusement, n'a pu être réalisée l'étude complète des acides gras non saturés dans le sérum.

La recherche répétée d'anomalies leucocytaires dans le sang périphérique est également restée vaine.

Notons que dans un peu plus de 50 % des cas d'encéphalopathie de type "finlandais" on observe une hypergranulation des polynucléaires neutrophiles mais jamais de lymphocytes vacuolés.

Dans la forme infantile tardive d'idiotie amaurotique (type Jansky-Bielschowsky), la présence de vacuoles lymphocytaires et/ou d'une hypergranulation des polynucléaires neutrophiles est inconstante et non spécifique (ZEMAN et al. 1970) (108). L'étude en microscopie électronique des lymphocytes vacuolés est, selon WITZLEBEN et al. (1971) (101), un bon moyen de diagnostic de cette forme infantile tardive d'idiotie amaurotique montrant la présence d'inclusions particulières différentes toutefois des "cytosomes multilamellaires" habituellement rencontrée dans d'autres tissus.

Signalons enfin que de telles anomalies leucocytaires ont pu servir de "marqueur génétique" dans la maladie de Batten, ces phénotypes ayant été retrouvés chez les parents ou frères et soeurs bien portants des malades expertisés. Ce n'est cependant pas un signe spécifique à la maladie (MERRIT et al. 1968) (63).

4.3 . SYNTHÈSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE (cf tableau 4)

. Tous les prélèvements anatomiques (moëlle osseuse, foie, paroi rectale, peau) excepté la biopsie cérébrale réalisés du vivant de la malade furent assez décevants lors de l'examen en microscopie photonique.

Aucune "surcharge" cellulaire, aucun dépôt intracytoplasmique anormal ne fut observé.

Seul l'examen de cellules histiocytaires au niveau de la muqueuse rectale a montré la présence dans leur cytoplasme de nombreuses vacuoles anormales (fig.II) remplies d'un matériel d'aspect tubulaire et ressemblant à l'ultra-structure du céramide glucose (fig.13) telle qu'elle a été décrite dans la maladie de Gaucher.

Aucun signe clinique n'est venu confirmer une telle éventualité. La recherche de cellules de Gaucher dans la moëlle osseuse et le tissu hépatique fut négative. La chromatographie des lipides hépatiques n'a pas montré d'accumulation de glucosyl-céramide et le dosage de la glucocérébrosidase leucocytaire fut négatif. L'hypothèse d'une forme dite juvénile de maladie de Gaucher avec atteinte neurologique (HERRLIN et HILLBORG, 1962) (47) a donc été écartée.

. L'intérêt de cette observation d'idiotie amaurotique infantile tardive repose essentiellement sur l'examen neuro-pathologique d'une biopsie cérébrale, réalisée à un stade relativement avancé de la maladie (Pr. TOMMASI ; Dr. CARRIER).

. La chromatographie qualitative des sphingolipides de la substance blanche et de la substance grise menée parallèlement à des témoins normaux et pathologiques n'a pas montré de surcharge en l'un de leurs composants (Dr. VANIER).

. D'emblée, un fait marquant est le contraste existant entre l'importance de l'atrophie cérébrale confirmée par l'évolution clinique de la maladie, par l'intensité de la microcéphalie et par la dilatation ventriculaire à l'encéphalographie gazeuse, et la faible réduction du nombre de cellules neuronales constatée lors de l'examen histologique.

De même, GONATAS et al. (1968) (34), SUZUKI et al. (1968) (92), ELFENBEIN et CANTOR (1969) (27), BERGER et al. (1969) (10), ISHII et GONATAS (1971) (48), ADELMAN et al. (1974) (1), ANZIL et al. (1975) (5) constatèrent dans leurs cas la préservation de l'architecture cellulaire corticale avec discrétion de la dépopulation neuronale.

AU contraire, celle-ci dans certains cas est si intense qu'elle réalise par endroits et de façon inégale un "état spongieux" de la substance cérébrale (KLINKEN-RASMUSSEN et DYGGVE 1965 (55) ; SEITELBERGER et al. 1967 (83) ; DUFFY et al. 1968 (25) ; ZEMAN et DYKEN 1969 (107) ; RICOY-CAMPO et BRUENS 1970 (78) ; DOLMAN et CHANG 1972) (22).

En outre, les auteurs finlandais rapportèrent dans tous leurs cas dont le début clinique fut particulièrement précoce une destruction neuronale très sévère voire quasi totale dans le cortex, associée à une démyélinisation particulièrement marquée à la fois dans la substance blanche et dans la substance grise.

Dans la forme infantile tardive (type Jansky-Bielschowsky), cette réaction gliale existe, mais généralement modérée, voire minime, en tout cas rarement parallèle à l'intensité de la dépopulation neuronale (DUFFY, 1968 (25) ; ZEMAN 1970 (108) HERMAN 1971 (46) ; DOLMAN et CHANG 1972) (22).

ZEMAN et DYKEN (1969) (107) suggérèrent enfin que l'apparition d'autant plus précoce, dans le cours de la maladie, de convulsions généralisées pouvait être prise en compte dans la pathogénie des altérations cellulaires neuronales.

Il est difficile de dire si dans notre cas cette suggestion peut être oui ou non vérifiée.

. Un autre fait marquant est la relative pauvreté, en quantité, du matériel accumulé dans les neurones, astrocytes et cellules endothéliales ou périthéliales.

Ces granulations n'entraînent qu'une distension modérée (fait néanmoins classique) des cytoplasmes cellulaires qui les renferment.

La nature "lipopigmentaire" de ces granulations n'a pu être démontrée par des moyens histochimiques ; notamment, la recherche d'une autofluorescence est, dans notre cas, restée vaine.

L'étude en microscopie électronique de ces granulations apparaît plus intéressante :

La plupart des observations publiées plus ou moins récemment dans la littérature et rapportées ici dans cette thèse font état d'inclusions caractéristiques, ici "corps multiloculaires", (ZEMAN et DONAHUE 1963) (106), là "corps curvilignes" (DUFFY et al 1968) (25) ou "cytosomes multilamellaires" (GONATAS et al. 1968) (34). Toutes ces inclusions réunissent le même type de structure interne, composée de profils membranaires curvilignes plus ou moins tassés dans une matrice granuleuse et le plus souvent entourés d'une membrane unitaire. Des inclusions identiques ont été observées dans notre cas et en accord avec la plupart des auteurs ont été retrouvées dans la quasi totalité des neurones examinés.

Cependant, l'aspect "d'agrégats de tubes membraneux plus ou moins ramifiés" a été noté ici de façon plus particulière. Un tel aspect ou s'apparentant a pu être décrit dans la littérature par ZEMAN et DONAHUE (1963) (106), DUFFY et al. (1968) (25), VAN HAELST et GABREELS (1972) (99), mais de façon transitoire ou occasionnelle. WITZLEBEN et al. (1971) (101) remarquent la présence elle aussi occasionnelle de "profils tubulaires" dans les vacuoles lymphocytaires qu'ils examinèrent.

MIZUNO et al. (1973) (64) puis ANZIL et al. (1975) (5) observent dans du tissu cérébral plusieurs types d'inclusions dont certaines constituées de "structures tubulaires".

Cet aspect ultrastructural semble néanmoins s'éloigner des corps curvilignes caractéristiques.

Ces "corps curvilignes" n'apparaissent pas, dans notre cas, délimités par une membrane unitaire.

Quelques fragments membranaires partiels périphériques ont cependant été observés. Ces constatations paraissent conformes à celles de DUFFY et al. (1968) (25).

Par ailleurs sur la base des constatations morphologiques, peut être évoqué, dans notre cas, l'existence de relations entre corps curvilignes et réticulum endoplasmique avoisinant, fait assez rarement rencontré dans la littérature.

Les "corps zébrés" apparaissent dans notre cas particulièrement nombreux. Ils constituent en effet la surcharge la plus apparente des périkaryons, mais ne sont observés que dans la moitié environ des neurones examinés.

Or, un tel fait n'a jamais été rapporté dans la littérature.

Les auteurs en ayant observé dans des cas d'idiotie amaurotique infantile tardive non gangliosidique ne les signalent en effet qu'occasionnellement.

On leur rapproche volontiers l'aspect de "corps membraneux irrégulièrement concentrique" voire celui de "corps membraneux cytoplasmiques" tels qu'ils ont été décrits par TERRY et al. (1963) (94), dans la maladie de TAY-SACHS.

Dans notre cas, la présence de plusieurs formes intermédiaires associant "corps zébré-corps curviligne", "corps zébré-lipofuscine" sous des aspects morphologiques plus ou moins dégradés incite à émettre l'hypothèse d'une transformation possible progressive des corps curvilignes en corps zébrés, ces derniers s'autolysant en fin de chaîne pour aboutir à la formation de lipofuscine (Dr. H.CARRIER).

L'origine du trouble initial régissant à la formation des "corps curvilignes" (peut-être issus des citernes duréticulum endoplasmique ?) n'en reste pas moins obscure.

Des corps lipofusciniques typiques ont été observés en petit nombre dans les cytoplasmes astrocytaires, péricytaires et endothéliaux.

Dans les neurones, seul l'un ou l'autre de leurs deux constituants a pu être identifié, inclu dans les corps zébrés plus ou moins "dégradés".

Il ne semble pas que cet aspect ait été rapporté jusque là dans la littérature. Certes, des inclusions isolées, claires ou denses, "rappelant la lipofuscine" ont été décrites par plusieurs auteurs (BOLMERS et al. 1973 (15) ; PELLISSIER et al. 1974 (71) ; DAL CANTO et al. 1974 (19)). Des "corps lipidiques" ont même été observés à l'intérieur de "cytosomes multilamellaires" (ELFENBEIN et CANTOR 1969 (27) ; RICHARDSON et BORNHOFEN 1968) (76).

Les constatations faites dans notre cas n'en restent pas moins particulièrement caractéristiques, voire inhabituelles.

Si l'évolution des phénomènes morphologiques dans le temps conduit apparemment dans notre cas à l'accumulation de céroïde et/ou de lipofuscine, il n'en paraît pas de même dans les cas de TOWFIGHI et al. (1973) (96) et de JACOB et al. (1975) (49) ; 3 ans pour les premiers et 2 ans et près de 4 ans pour les seconds séparent la biopsie de l'autopsie, et aucune évolution ou altération morphologique apparente n'est observée. Serait-ce des "corps résiduels" comme l'ont suggéré ISHII et GONATAS (1971) (48) ?

Notons cependant que dans aucun de leurs cas n'est observée de corps lipofusciniques typiques.

La répartition dans l'organisme du processus de "surcharge" (ou corps curvilignes) a été abondamment décrite dans la littérature (DUFFY et al. 1968 (25) ; DOLMAN et CHANG 1972 (27) ; CARPENTER et al. 1972 (17) ; TOWFIGHI et al. 1973 (96) ; JACOB et al. 1975 (49)...)

Dans notre cas, la recherche de corps curvilignes fut négative au niveau du foie et du rectum, difficile dans les autres tissus du fait de l'excessive pauvreté

voire l'absence totale de surcharge décelable en microscopie optique. Par ailleurs, la coexistence de corps curvilignes, de corps zébrés et d'inclusions lipofusciniques cérébraux, et d'un autre type de surcharge limitée à quelques cellules histiocytaïres de la muqueuse rectale et ressemblant aux "corps de Gaucher", reste assez surprenante.

En conclusion, nous pouvons :

- d'une part distinguer notre cas des formes infantiles d'encéphalopathie de "type finlandais" (celles-ci appartenant cependant au groupe des "céroïde-lipofuscinoses neuronales" du fait des propriétés d'autofluorescence qui les caractérisent),

- d'autre part rapprocher notre observation du groupe des idioties amaurotiques infantiles tardives non gangliosidiques chez qui a été décrite une "surcharge" ressemblant à la lipofuscine, pigment autofluorescent (les auteurs américains les nomment pour cette raison : CEROÏDE-LIPOFUSCINOSES NEURONALES) mais dont l'ultra-structure correspond à un ou plusieurs types d'inclusions assez caractéristiques, et parmi elles, largement prédominantes, les "corps curvilignes" (ou "cytosomes multilamellaires"), jamais décrites jusque là dans d'autres formes d'encéphalopathies métaboliques.

En l'absence de preuve biochimique formelle, l'origine "lipidique" d'un tel désordre reste actuellement très discutée.

L'éventualité d'un dysfonctionnement héréditaire dans les phénomènes de peroxydation des acides gras poly-insaturés est d'actualité. L'étiopathogénie de ce trouble biochimique n'en reste pas moins obscure.

Enfin, si aucune étude génétique approfondie n'a été réalisée jusque là dans cette forme d'idiotie amaurotique infantile tardive type Jansky-Bielschowsky, il nous paraît important de souligner :

- . d'une part l'identité fréquente des tableaux cliniques rencontrés au sein d'une même fratrie, et ceci sans prédisposition particulière de sexe,

- . d'autre part l'absence possible d'atteinte d'un, plus rarement de plusieurs membres d'une même fratrie,

- . La notion de consanguinité, rarement rapportée mais quelquefois notée dans les antécédents familiaux (PELLISSIER et al. 1974 (71) ; ADELMAN et al. 1974) (1),

- . La présence dans ces mêmes antécédents familiaux d'une "comitialité" à rechercher par l'interrogatoire,

- . La possibilité enfin d'un dépistage génétique des sujets hétérozygotes par l'étude des leucocytes du sang circulant.

En l'absence d'argument contraire, cette forme d'encéphalopathie métabolique se présente sous la forme d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, non liée au sexe, sans prédisposition raciale particulière.

C H A P I T R E V

P R O B L E M E S D I A G N O S T I Q U E S

5.1 . Nous avons évoqué dans les chapitres précédents les différents problèmes diagnostiques posés par notre malade (idiotie amaurotique infantile tardive type Jansky-Bielschowsky) et l'encéphalopathie infantile de type "finlandais". Nous n'y reviendrons pas.

Notons cependant que les relations pouvant exister entre cette forme précoce d'encéphalopathie et les autres types (infantile tardif, juvénile, adulte, atypique) de la maladie de Batten sont actuellement fort débattues.

5.2 . La survenue de CONVULSIONS GENERALISEES, souvent le premier signe clinique de la maladie de Jansky-Bielschowsky, peut poser à elle seule de nombreux problèmes diagnostiques (ZEMAN et al. 1970) (108).

Insistons cependant sur l'importance des "prodromes" (petits troubles mentaux, anomalies du comportement, troubles du caractère, maladroitness, dyspraxie...) qui seront recherchés par un interrogatoire approfondi des parents.

Un examen neurologique précis et complet peut en outre à lui seul dépister de façon précoce un début d'involution cérébrale.

Deux causes d'erreur sont à éviter : Confondre la maladie de Jansky-Bielschowsky d'une part avec un petit mal akinétique "idiopathique" (Syndrome de Lennox), d'autre part avec une épilepsie myoclonique "idiopathique".

Dans les deux cas, la recherche de "potentiels évoqués visuels" par stimulation lumineuse sera d'un précieux secours.

5.3 . En présence de troubles moteurs initiaux (paraplégie progressive ascendante) peut être évoqué le diagnostic de Leucodystrophie métachromatique ; on observe dans ce cas une diminution de la vitesse de conduction nerveuse associée à une hyperalbuminorachie, absentes dans la maladie de Jansky-Bielschowsky.

5.4 . De même, l'absence d'anomalies électrophorétiques des protéines du liquide céphalorachidien permet d'éliminer :

- une "panencéphalite sclérosante" subaiguë.
- une "maladie de SCHILDER"

5.5 . Un bilan osseux radiologique associé au dosage des mucopolysaccharides acides urinaires permet d'éliminer l'une des trois principales Mucopolysaccharidoses avec déficit neurologique : Maladie de HURLER, Maladie de HUNTER (récursive liée au sexe, sans opacité cornéenne) et Maladie de SAN FILIPPO.

Alors que dans les deux premières, ce sont habituellement les dysmorphies qui attirent l'attention, dans la dernière les signes neurologiques et en particulier une régression intellectuelle plus ou moins rapidement progressive sont souvent au premier plan. Les dysmorphies faciales sont plus modérées et les signes osseux,

plus discrets, sont découverts à l'examen radiologique systématique.

5.6 . Enfin, certaines "neurolipidoses" reconnues rentrent dans le cadre du diagnostic différentiel de la maladie de Jansky-Bielschowsky ; Ce sont :

- les idioties amaurotiques infantiles tardives avec troubles du métabolisme des gangliosides :

Tel est le cas de la GANGLIOSIDOSE A GMI TYPE 2 dans laquelle peut être mis en évidence un déficit cérébral et leucocytaire en "ganglioside-GMI-beta-Galactosidase", iso-enzyme spécifique différent de celui mis en cause dans la Gangliosidose à GMI précoce type 1.

Ce déficit entraîne une accumulation essentiellement cérébrale en GMI.

Cliniquement, la maladie débute en moyenne après 13 mois par des difficultés de la marche suivies d'ataxie, de troubles du tonus et de convulsions.

La régression psycho-motrice est constante, évolutive et profonde.

Si une hyper-acousie est fréquente et précoce, la cécité survient après 2 ans.

L'évolution se fait vers la tétraplégie spastique, la rigidité de décérébration et l'état végétatif, le décès survenant vers 3 ou 4 ans.

L'oppose à la forme précoce type 1 l'absence d'hépatosplénomégalie, de syndrome dysmorphique et de signes ophtalmologiques.

Par contre, lui sont caractéristiques :

- une déformation des corps vertébraux de la jonction dorso-lombaire, visible à l'examen radiographique systématique,

- la présence possible de lymphocytes vacuolés dans le sang périphérique et de grosses cellules histiocytaires à cytoplasme spumeux dans la moelle osseuse le foie, la rate, le thymus, les nodules lymphoïdes et la paroi du tractus digestif. Une augmentation discrète des mucopolysaccharides acides urinaires est possible (RICHARD 1974) (75).

Le diagnostic de GANGLIOSIDOSE A GM2 INFANTILE TARDIVE peut lui aussi être évoqué en raison de son tableau clinique débutant par une ataxie, une incoordination et une régression intellectuelle rapide.

Outre une réponse acoustico-motrice exagérée, sont observées des crises motrices mineures et des myoclonies.

Le fond d'oeil est normal ou présente une tache rouge cerise, fait très rare dans la maladie de Jansky-Bielschowsky.

Les dosages enzymatiques dans les cellules sanguines permettent le diagnostic de cette forme de gangliosidose en montrant un déficit "partiel" en hexosaminidase A.

- La maladie de NIEMANN-PICK dans sa forme infantile tardive (ou NIEMANN-PICK de type C) :

Là aussi le tableau clinique est assez peu caractéristique : Ataxie progressive, convulsions fréquentes, dysarthrie, parfois signes dystoniques et démence.

Par contre orientent plus volontiers vers ce diagnostic en l'absence de dosages biochimiques une paralysie de la verticalité du regard (ophtalmoplégie verticale supra-nucléaire) avec des fonds d'yeux normaux.

Dans les premiers mois de la vie, un ictère transitoire est fréquent.

Le foie, et la rate peuvent être modérément hyper-trophiés. Dans la moelle osseuse, sont habituellement découvertes des cellules spumeuses et des histiocytes "bleu de mer" (surcharge neuro-viscérale).

Sur le plan biochimique, on assiste à une augmentation modérée de la sphingomyéline splénique alors que la sphingomyélinase est normale.

TABLEAU 5 : CLASSIFICATION ACTUELLE DES IDIOTIES AMAUROTQUES FAMILIALES

SUIVANT L'AGE	GANGLIOSIDOSES	"CEROIDE-LIPOFUSCINOSES"
a/ IAF congénitale (NORMAN-WOOD)	?	?
b/ IAF infantile (TAY-SACHS) début avant 1 an	. Gangliosidose à GM2 (type A) (=maladie de TAY-SACHS) . Gangliosidose à GM2 (=maladie de SAND-HOFF) . Gangliosidose à GM1 (type 1)	Pas d'équivalent connu
c/ IAF infantile (HAGBERG-SANTAVUORI) début avant 2 ans		Type Hagberg-Santavuori
d/ IAF infantile tardive (JANSKY-BIELSCHOWSKY) début entre 2 et 5 ans	. Gangliosidose à GM1 (type 2) . Gangliosidose à GM2 (type III)	Type Jansky-Bielschowsky
e/ IAF juvénile (BATTEN-MAYOU-SPIEL-MEYER-VOGT) début entre 5 et 10ans	Pas d'équivalent connu	Type Spielmeyer-Sjögren
f/ IAF adulte (KUFH-HALLERVORDEN)	Pas d'équivalent connu	Type Kufs-Hallervorden

C O N C L U S I O N

Nous rapportons l'étude anatomique et clinique d'un cas d'idiotie amaurotique ayant débuté dans la seconde année de la vie. Une étude d'un fragment de muqueuse rectale prélevé par biopsie nous a conduit à pratiquer, à l'âge de 5 ans, une biopsie cérébrale. Celle-ci a mis en évidence dans le cerveau une surcharge granuleuse modérée prenant l'aspect en microscopie électronique de "corps curvilignes" associés à d'autres types d'inclusions telles que "corps zébrés" et "inclusions lipofusciniques".

Une revue de la littérature nous a permis de rassembler des cas d'idiotie amaurotique infantile tardive se rapprochant cliniquement et morphologiquement de notre propre observation. Dans notre cas et dans la majorité des observations de la littérature, l'étude biochimique des lipides cérébraux ne montre aucune anomalie gangliosidique, ni aucune accumulation lipidique spécifique.

En dépit de ces constatations biochimiques, de tels cas se différencient cliniquement et morphologiquement des formes infantiles d'idiotie amaurotique plus récemment décrites par les auteurs finlandais et suédois en microscopie électronique. La "surcharge" prend ici l'aspect de dépôts globulaires granuleux homogènes sans aucune structure multilamellaire décelable à celle décrite dans la forme infantile tardive.

Dans l'idiotie amaurotique infantile de type Hagberg-Santavuori comme dans la forme infantile tardive de type Jansky-Bielschowsky, la constatation au niveau du matériel de surcharge de réactions histochimiques et d'une autofluorescence évoquant la céroïde et/ou la lipofuscine ont incité plusieurs auteurs à réunir ces formes dans le vaste groupe des "céroïde-lipofuscinoses neuronales" ou syndrome de VOGT-BATTEN.

Dans aucun de ces deux types, la nature biochimique du matériel de "surcharge neuro-viscérale" rencontré n'a pu être jusque-là identifiée de façon exacte. En conséquence l'origine du trouble métabolique initial demeure encore obscure bien qu'ait été observée dans l'encéphalopathie de type finlandais, une modification dans la teneur en certains acides gras pouvant être responsable d'une accélération des processus de peroxydation lipidique dont les cellules nerveuses apparaissent être les premières victimes.

De façon pratique, nous insistons sur l'intérêt de l'étude de la muqueuse rectale qui dans cette observation nous a conduit à pratiquer une étude du système nerveux central détaillée. Les données de la microscopie électronique permettent peu à peu une meilleure classification de ces différentes maladies de surcharge et plus particulièrement des différents types d'idiotie amaurotique familiale.

La maladie de JANSKY-BIELSCHOWSKY constitue une entité nosologique particulière dont l'identification biochimique est encore actuellement impossible. Si tout traitement, pour une maladie déclarée ne peut être que symptomatique, le caractère héréditaire de l'affection peut faire discuter dans une famille donnée et sur la base d'arguments cliniques et génétiques particulièrement solides l'éventualité d'une "prévention" par avortement prophylactique chez la mère ou par traitement anticonceptionnel au long cours.

Vu le Directeur de l'UER Sud-Ouest

J.M. ROBERT

Le Président de la Thèse

R. GILLY

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 27 février 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ADELMAN L.S. - YOUNG E. - BASS N.H.
Abnormal accumulation of sialoglycoproteins in a case of late infantile amaurotic idiocy. *Neurology*. 24, 1045-1050 (1974)
- 2 - ALEU F.P. - TERRY R.D. - ZELLWEGER H.
Electron microscopy of two cerebral biopsies in gargoilism.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 24, 304-317 (1965)
- 3 - ALLEGGRANZA A. - STRADA G.P. - BORRI P.F.
A case of late infantile amaurotic idiocy an a case of an unusual storage disease with visceral involvement. 2nd Symposium on Cerebral Lipidosis
Path. Europ. 3, 248-258 (1968)
- 4 - ANDREWS J.M. - SORENSON V. - CANCELLA P.A. - PRICE H.M. - MENKES J.H.
Late infantile neurovisceral storage disease with curvilinear bodies
Neurology, 21, 207-217 (1971).
- 5 - ANZIL A.P. - BLINZINGER K. - HARZER K. - REITHER M. and ZIMMERMANN G.
Cytosome morphology and distribution of generalized ceroid-lipofuscinosis in a twenty-eight month old boy with normal myeloperoxidase activity.
Neuropädiatrie, 6, 3, 259-283 (1975)
- 6 - ARMSTRONG D. - DIMMITT S. - GRIDER L. - VAN WORNER D. - AUSTIN J.
Deficient leukocyte peroxidase activity in the Batten-Spielmeyer-Vogt syndrome. Transactions of the Amer. Neurological Association, in press(1973)
- 7 - BATTEN F.E.
Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family. *Trans. Ophtal. Soc. U.K.*, 23, 386-390 (1903)
- 8 - BATTEN F.E. and MAYOU M.S.
Family cerebral degeneration with macular changes. *Proc. Roy. Soc. Med.* 8, 70-90 (1915)
- 9 - BECKERMAN B.L. and RAPIN I.
Ceroid Lipofuscinosis
American Journal of Ophtalmol. 80, 1, 73-77 (1975)
- 10- BERGER B. - BAUMAN N. - ESCOUROLLE R. - LAUNAY C. - SARRUT S.
Un cas de lipidose infantile tardive : données anatomocliniques, biochimiques et ultrastructurales.
Acta. Neurol. Belgica : 69, 177-192 (1969)
- 11 - BIELSCHOWSKY M.
Über spätinfantile familiäre amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen
Dtsch.Z.Nervenheilk. 50, 7-29 (1913)
- 12- BIELSCHOWSKY M.
Zur Histopathologie und pathogenese der amaurotischen idiotie mit besonderer Berücksichtigung der zerebellären Veränderungen
J. Psychol. Neurol. (Lpz) 26, 123-199 (1921)

- 13 - BIELSCHOWSKY M.
Neuropathologisches Mitteilungen, Teil 2 (Über eine bisher Unbekannte Form von infantiler amaurotischer idiotie) Z.ges. Neurol. Psychiat. 155, 321-329 (1936)
- 14 - BODIAN M. - LAKE B.D.
The rectal approach to neuropathology
Brit. J. Surg. 50; 702-714 (1963)
- 15 - BOLMERS D.J.M. - GABREELS F.J.M. - JOOSTEN E.M.G. - GABREELS-FESTEN A.
Ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease) First ophtalmological report of cytoplasmic inclusions in the schwann's cells of the sural nerve in two patients with an amaurotic familial idiocy
Acta ophtalmol. 51, 47-57 (1973)
- 16 - BROWN W.J. - KOTORII K. - RIEHL J.L.
Ultrastructural studies in myoclonus epilepsy (clinical Unverricht-Lafora's disease) Neurology (Minneap.) 18, 427-438 (1968)
- 17 - CARPENTER S. - KARPATI G. - ANDERMANN F.
Specific involvement of muscle, nerve and skin in late infantile and juvenile amaurotic idiocy.
Neurology, 22, 170-186 (1972)
- 18 - COPENHAVER R. and GOODMAN G.
The Erg in infantile late infantile and juvenile amaurotic family idiocy
Arch. Ophtal. 63, 559-566 (1960)
- 19 - DAL CANTO M.C. - RAPIN I. - SUZUKI K.
Neuronal storage disorder with chorea and curvilinear bodies.
Neurology : 24, 1026-1032 (1974)
- 20 - DEKABAN A.S. - PATTON V.M.
Hurler's and sanfilippo's variants of muco-polysaccharidosis.
Arch. Pathol. 91, 434-443 (1971)
- 21 - DIEBOLD K. - HAFNER H. - VOGEL F. and SCHALT E.
Die myoklonischen varianten der familiären amaurotischen idiotie.
Humangenetik, 5, 119-164 (1968)
- 22 - DOLMAN C.L. - CHANG E.
Visceral lesions in amaurotic familial idiocy with curvilinear bodies
Arch. Pathol. 94, 425-430 (1972)
- 23 - DONAHUE S. - ZEMAN W. and WATANABE I.
Electron microscopic observations in Batten's disease
In : S.M. Aronson and B.W. Volk, eds : Inborn disorders of sphingolipid metabolism. New-York, Pergamon Press pp. 3-22 (1967)
- 24 - DONAHUE S. - WATANABE I. and ZEMAN W.
Morphology of leukocytic hypergranulation in Batten's disease
Ann. N.Y. Acad. Sci. 155, 847-859 (1968)
- 25 - DUFFY P.E. - KORNFELD M.D. and SUZUKI K.
Neurovisceral storage disease with curvilinear bodies
J. Neuropath. Exp. Neurol. 27, 351-370 (1968)

- 26 - DUFOUR C.
Céroïde-lipofuscinoses neuronales
A propos de 3 observations familiales dont une anatomo-clinique
Thèse médecine n° 467 LYON. Novembre (1975)
- 27 - ELFENBEIN I.B. and CANTOR H.E.
Late infantile amaurotic idiocy with multilamellar cytosomes : An electron microscopic study.
J. Pediat. 75, 253-264 (1969)
- 28 - ELSNER B. and PRENSKY A.L.
Ultrastructure of rectal biopsies in juvenile amaurotic idiocy.
Neurology (Minneapolis) 19, 834-840 (1969)
- 29 - ESCOUROLLE R. - BERGER B. - POIRIER J.
Biopsie cérébrale d'un cas de mucopolysaccharidose
Nouvelle presse médicale : 74, 2869-2874 (1966)
- 30 - EVRARD Ph.
La maladie de HAGBERG-SANTAVUORI
A propos d'un cas. Communication personnelle, Barcelone (1974)
- 31 - FREDRICKSON D.S.
Classification and features of the lipidoses affecting the nervous system.
Pathologica Europea : 3 , 121-142 (1968).
- 32 - GAMBETTI P.
The multilamellar cytosome in late infantile amaurotic idiocy.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 29, 138 (1970)
- 33 - GOEBEL H.H. - FIX J.D. and ZEMAN W.
The fine structure of the retina in neuronal ceroid-lipofuscinosis.
American Journal of ophthalmol. 77, 1, 25-39 (1974)
- 34 - GONATAS N.K. - GAMBETTI P. - BAIRD H.
A second type of late infantile amaurotic idiocy with multilamellar cytosomes.
a : J. Neuropath. Exp. Neurol. 27, 371-389 (1968a)
b : Pathologica Europea : 3, 2-3, 323-331 (1968b)
- 35 - GONATAS N.K. - GAMBETTI P. - TUCKER S.H. - EVANGELISTA I. - BAIRD H.W.
Cytoplasmic inclusions in juvenile amaurotic idiocy
J. Pediat. 75, 796-805 (1969)
- 36 - GORDON N.S. - MARSDEN H.B. - NORONHA M.J.
Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease)
Arch. Dis. Child. 47, 285-291 (1972)
- 37 - GOUTIERES F. - ARSENIO-NUNES M.L. - AICARDI J.
Neurolipidoses infantiles : A propos de trois observations.
Communication Personnelle, Barcelone (1974)
- 38 - GREEN J.B.
Neuro-physiological studies in Batten's disease. Develop. Med. Child. Neurol. 13, 477-489 (1971)
- 39 - HABERLAND C. - BRUNNGRABER E.G. - WITTING L.A. and HOF H.
Late infantile amaurotic idiocy (LIAI) : A histochemical report of a case
Neurology, 22, 305-311 (1972)

- 40 - HAGBERG B. - HULTQUIST G. - OHMAN R. - SVENNERHOLM L.
Congenital amaurotic idiocy,
Acta Paediat. Scand. 54, 116 (1965)
- 41 - HAGBERG B. - SOURANDER P. - SVENNERHOLM L.
Late infantile progressive encephalopathy with disturbed polyunsaturated
fat metabolism.
Acta paediat. Scand. 57, 495-499 (1968)
- 42 - HAGBERG B. - HALTIA M. - SOURANDER P. - SVENNERHOLM L. and EEG-OLOFSSON O.
Polyunsaturated fatty acid lipidosis infantile form of so-called neuronal
ceroid-lipofuscinosis : clinical and morphological aspects.
Acta Paediat. scand. 63, 753-763 (1974)
- 43 - HALTIA M. - RAPOLA J. - SANTAVUORI P.
Infantile type of so-called neuronal ceroid lipofuscinosis
Acta Neuropath. (Berl.) 26, 157-170 (1973)
- 44 - HALTIA M. - RAPOLA J. - SANTAVUORI P. and KERANEN A.
Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis part. 2
Morphological and biochemical studies.
J. Neurol. Sci. 18, 269-285 (1973)
- 45 - HARDEN A. - PAMPIGLIONE G. - PICTON-ROBINSON N.
Electroretinogram and visual evoked response in a forme of "neuronal
lipidosis" with diagnostic EEG features.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 36, 61-67 (1973)
- 46 - HERMAN M.M. - RUBENSTEIN L.J. - Mc KAHNN G.M.
Additional electron microscopic observations on two cases of Batten-
Spielmeyer-Vogt disease (Neuronal Ceroid-lipofuscinosis)
Acta Neuropath. (Berl.) 17, 85-102 (1971)
- 47 - HERRLIN K.M. et HILLBORG P.O.
Neurological signs in a juvenile forme of Gaucher's disease.
Acta Paediat. 51, 137 (1962)
- 48 - ISHII T. and GONATAS N.K.
The multilamellar cytosome in late infantile amaurotic idiocy.
Acta Neuropath. (Berl.) 19, 265-270 (1971)
- 49 - JACOB JC. - ROWDEN G. - KUTTY M. - ISLAM M.
Multilamellar cytosomes in a particular form of late infantile
amaurotic idiocy.
Am. J. Dis Child, 129, 102-112 (1975)
- 50 - JANSKY J. (1973) cité par BIELSCHOWSKY (1913)
- 51 - JERVIS G.A. - DONAHUE S.
An unusual type of infantile lipofuscinosis.
Acta Neuropath. (Berl.) 31, 109-116 (1975)
- 52 - JESKE J. - HBNER H. - BLASZYNSKA-NAWROCKA F. and PERLICJUSZ V.
A family with late infantile amaurotic idiocy (Jansky-Bielschowsky disease)
Report of three cases.
J. Ment. Defic. Res. 15, 2, 96-101 (1971)

- 53 - JOOSTEN E. - GABREELS F. - STADHOUDERS A. - BOLMERS D. and GABREELS-FESTEN A.
Involvement of sural nerve in neuronal ceroid-lipofuscinosis : report of two cases.
Neuropädiatrie 4, 98-110 (1973)
- 54 - KIDD M.
An electron microscopical study of a case of atypical cerebral lipidosis
Acta Neuropath. (Berl.) 9, 70-78 (1967)
- 55 - KLINKEN-RASMUSSEN L. and HOLGER V. DYGGVE
A case of late infantile amaurotic idiocy of the myoclonus type.
Acta Neurol. Scand. 41, 172-186 (1965)
- 56 - KOENIG H. - Mc DONALD T. and NELLHAUS G.
Morphological and histochemical studies of neurolipidosis by light and electron microscopy.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 23, 191 (1964)
- 57 - LEVINE A.S. - LEMIEUX B. - BRUNNING R. - WHITE J.G. - SHARP H. - STADLAN E. KRIVIT W.
Ceroid accumulation in a patient with progressive neurological disease
PEDIATRICS, 42, 3, 483-491 (1968)
- 58 - LILLIE R.D. - DAFT F.S. - SEBRELL W.H.
Cirrhosis of liver in rats on deficient diet and effect of alcohol
Publ. Hlth. Rept. (Wash.) 56, 1255 (1941)
- 59 - LYON G. et THIEFFRY S.
Eléments d'orientation pour le diagnostic des encéphalopathies métaboliques (période néonatale exceptée).
Revue du Praticien, 25, 33, 2661-2677 (1975)
- 60 - MARTIN J.J. and JACOBS K.
Skin biopsy as a contribution to diagnosis in late infantile amaurotic idiocy with curvilinear bodies.
Europ. Neurol. (Switz.) 10, 281-291 (1973)
- 61 - MEHRAEIN P. et HAGER H.
The ultrastructure of the deposits in glial and mesenchymal cells in the brain in amaurotic idiocy.
Germ. med. Mth. 13, 133-134, (1968)
- 62 - MENKES J.H. and PRICE H.M.
Neuronal storage disease with curvilinear bodies : Ultrastructural and biochemical studies
Neurology (Minneap.) 19, 305 (1969)
- 63 - MERRITT A.D. - SMITH SA - STROUTH J.C. and ZEMAN W.
Detection of heterozygotes in Batten's disease.
Ann. N.Y. acad. Sci. 155, 860-867 (1968)
- 64 - MIZUNO A. - LARSEN M. - LIU M. and DAWSON G.
Clinical electron microscopic and biochemical studies on late infantile amaurotic idiocy in two siblings.
Neurology (Minneap.) 23, 415-415 (1973)

- 65 - NEVALAINEN T.J. - PANELIUS M. - RIEKKINEN P.J.
Neuronal ceroid-lipofuscinosis : Report of two cases with neurochemical and morphological observations
Europ. Neurol. (Switz) 9, 298-314 (1973)
- 66 - NORMAN R.M.
Malformations of the nervous system birth in jury and diseases of early life.
pp. 420-423 in : W. BLACKWOOD - A. MEYER - W.H. MC NENEMEY - R.M. NORMAN and RUSSELL ed Green Field's Neuropathology Williams and Wilkins Baltimore (1963)
- 67 - ODOR D.L. - PEARSE L.A. - JANEWAY R.
Juvenile amaurotic idiocy : An electron microscopic study
Neurology (Minneap) 16, 496-504 (1966)
- 68 - PALLADINI G. - DE LELLIS M. - FRASCARELLI M. - TOMACCINI D.
Maladie de Batten. Etude morphologique et histochemique d'une biopsie cérébrale.
Acta. Neurol. Belgica 73, 289-297 (1973)
- 69 - PAMPIGLIONE G. and HARDEN A.
Neurophysiological identification of a late infantile form of neuronal lipidosis"
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 36, 68-74 (1973)
- 70 - PAMPIGLIONE G. and LEHOVSKY M.
The evolution of EEG features in TAY-SACHS'disease and amaurotic family idiocy in 24 children. In "clinical electroencephalography of children" pp. 287-306 Edited by P. Kellaway and I. Petersen. Almqvist and Wiksell Stockholm (1968)
- 71 - PELLISSIER J.F. - HASSOUN J. - GAMBARELLI D. - TRIPIER M.F. - ROGER J. TOGA M.
Ceroïde-lipofuscinose : Etude ultrastructurale de deux biopsies cérébrales
Acta Neuropath. (Berl.) 28, 353-359 (1974)
- 72 - PETERS A. - PALAY S.L. - WEBSTER H. de F.
The cell body pp. 7-43 ; in : the fine structure of the nervous system. The cells and their processes. Harper and Row, New-York and London (1970)
- 73 - PHILIPPART M.
Essai d'un groupement biochimique des lipidoses.
J. Genet. Hum. 16, 78-88
- 74 - RAPOLA J. and HALTIA M.
Cytoplasmic inclusions in the vermiform appendix and skeletal muscle in two types of so-called Neuronal ceroid-lipofuscinosis
BRAIN, 96, 833-840 (1973)
- 75 - RICHARD A.
Données actuelles concernant la gangliosidose à GM1 type 2.
A propos d'un cas.
Thèse Médecine LYON, n° 231 (1974)
- 76 - RICHARDSON M/E and BORNHOFEN J.H.
Early childhood cerebral lipidosis with prominent myoclonus : ultrastructural and histochemical studies of a cerebral biopsy.
Arch. Neurol. 18, 34-43 (1968)

- 77 - RICHTER R. and PARMELEE A.H.
Late infantile amaurotic idiocy with marked cerebral atrophy
Clinical and anatomical report of a case.
Amer. J. Dis. Child. 50, 111-131 (1935)
- 78 - RICOY-CAMPO J.R. and BRUENS J.H.
Contributor critique à l'étude de la variante dite myoclonique des
idioties Amaurotiques Familiales non gangliosidiques.
J. Neurol. Sci. 10, 435-456 (1970)
- 79 - RYAN G.B. - ANDERSON R.M.C.D. - MENKES J.H. and DENNETT X.
Lipofuscin (ceroid) storage disease of the brain neuropathological and
neurochemical studies, BRAIN 93, 617-628 (1970)
- 80 - SANTAVUORI P. - HALTIA M. - RAPOLA J. and RAITTA C.
Neuronal ceroid-lipofuscinosis of early onset, Part 1 (A clinical study
of 15 patients).
J. Neurol. Sci. 18, 257-267 (1973)
- 81 - SCHRÖDER J.M. - THOMAS E. und KOLLMANN F.
Formvarianten kurvilinearer Zytosomen in Gehirn-,LEBER- und Knochenmark
sbiopsien bei neuroviszeraler lipidose.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 432-437 (1971)
- 82 - SEITELBERGER F.
In : J. MINCKLER (Ed.)
Pathology of the Nervous System, Mc GRAW-HILL New-York, pp. 1121-1134
(1962)
- 83 - SEITELBERGER F. - JACOB H. - SCHNABEL R.
The myoclonic variant of cerebral lipidosis, In : S.M. ARONSON and
B.W. VOLK (Eds.) Inborn disorders of sphingolipid Metabolism,
Pergamon Press, OXFORD, pp. 43-74 (1967)
- 84 - SEITELBERGER F. - SLUGA E. and BERNHEIMER H.
Studies on neuronal lipid dystrophies
Path. Europ. 3, 230-247 (1968)
- 85 - SLUGA E. and MAJDETZKI TH.
Zur ultrastruktur des speicher-materials von spätinfentiler amaurotischer
Idiotie, Acta Neuropath. (Berl.) 9, 254-272 (1967)
- 86 - SPIELMEYER W.
Über familiäre amaurotische Idiotien.
Neurol. Cbl. 24, 620-621 (1905)
- 87 - SPIELMEYER W.
Weitere Mittheilung über eine besondere form von familiärer amaurotischer
Idiotie. Neurol. Cbl. 24, 1131-1132 (1905)
- 88 - STEPHENSON J.
Communication Personnelle (1974)
- 89 - STROESCO G.
Une forme particulière d'idiotie amaurotique à évolution clinique
du type épilepsie myoclonique.
J. Génét. Hum. 16, 199-218 (1967)

- 90 - STROUTH J.C. - ZEMAN W. and MERRITT A.D.
Leukocyte abnormalities in familial amaurotic idiocy
New Engl. J. Med. 274, 36-38 (1966)
- 91 - STÜBEL H.
Die fluoreszenz tierischer Gewebe in ultravioletten licht.
Arch. ges. Physiol. 142, 1, (1911)
- 92 - SUZUKI K. - JOHNSON H.B. - MARQUET E. and SUZUKI K.
A case of juvenile lipidosis : Electron microscopic, histochemical
and biochemical studies.
Acta neuropath. (Berl.) 11, 122-139 (1968)
- 93 - SVENNERHOLM L. - HAGBERG B. - HALTIA M. - SOURANDER P. - VANIER M.T.
Polyunsaturated fatty acid lipidosis. II : lipid biochemical
studies.
Acta Paediatr. Scand. 64, 489-496 (1975)
- 94 - TERRY R. and WEISS M.
Studies in TAY-SACHS disease : II. Ultrastructure of the cerebrum
J. Neuropath. Exp. Neurol. 22 : 18-55 (1963)
- 95 - TINGEY A.H. - NORMAN R.M. - URICH H. and BEASLEY W.H.
Chemical and pathological findings in a case of late infantile amaurotic
family idiocy of the Batten type.
J. Ment. Sci. 104, 91-102 (1958)
- 96 - TOWFIGHI J. - BAIRD H.W. - GAMBETTI P. and GONATAS N.K.
The significance of cytoplasmic inclusions in late infantile an juvenile
amaurotic idiocy : An ultrastructural study.
Acta Neuropath. (Berl.) 23, 32-42 (1973)
- 97 - UCHIMURA Y. - TOSHIMA Y. - SERIYA T.
Zur elektronen mikroskopischen Pathomorphologie der Hirnrinde bei Gargolismus.
Acta Neuropath. (Berl.) 4, 476-490 (1965)
- 98 - VAN BOGAERT L.
Closing Remarks
Pathologica Europea : 3, 499-501 (1968)
- 99 - VAN HAELEST U.J.G.M. and GABREELS F.J.M.
The electron microscopic study of the appendix as early diagnostic means
in Batten-Spielmeyer-Vogt disease
Acta Neuropath. (Berl.) 21, 169-175 (1972)
- 100- VOGT H.
Über familiäre amaurotische Idiotie und verwandte krankheitsbilder.
Msschr. Psychiat. Neurol. 18, 161-171 and 310-357 (1905)
- 101- WITZLEBEN C.L. - SMITH K. - NELSON J.S. - MONTELEONE P.L. and LIVINGSTON D.
Ultrastructural studies in late - onset amaurotic idiocy ; Lymphocyte
inclusions as a diagnostic marker.
J. Pediat. 79, 285-293 (1971)
- 102- WOLTER J.R. and ALLEN R.J.
Retinal neuropathology of late infantile amaurotic idiocy
Brit. J. ophtal. 48, 277-284 (1964)

- 103- ZEMAN W.
Historical development of the nosological concept of amaurotic familial idiocy. In : Handbook of clinical neurology. Vinken, P.J. and BRUYN G.W. Eds, Amsterdam, North-Holland Publishing co, Col. 10, pp. 212-232 (1970)
- 104- ZEMAN W.
The neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten-Vogt syndrome)
A model for human aging ? Advan. Gerontol. Res. 3, 147-170 (1971)
- 105- ZEMAN W. and ALPERT M.
On the nature of the "stored" lipid substance in juvenile amaurotic idiocy (Batten-Spielmeyer-Vogt) Proc. I. Int. Congress of Histochem. Cytochem. Paris 1960.
Ann. Histochem. 8, 255-258 (1963)
- 106- ZEMAN W. and DONAHUE S.
Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy
Acta Neuropath. (Berl.) 3, 144-149 (1963)
- 107- ZEMAN W. and DYKEN P.
Neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten's disease). Relationship to amaurotic familial idiocy ? PEDIATRICS 44, 570-583 (1969)
- 108- ZEMAN W. - DONAHUE S. - DYKEN P. and GREEN S.
The Neuronal ceroid-lipofuscinoses. (Batten-Vogt syndrome)
In : Handbook of clinical neurology, P.J. VINKEN and G.W. BRUYN eds.
Amsterdam, North Holland Publishing Co, Vol. 10, pp. 588-679 (1970)
- 109- ZEMAN W. and STROUTH J.C.
Leukocytic hypergranulation versus lymphocytic vacuolization as markers for hetero - and homozygotes with Batten-Spielmeyer Vogt disease
In : S.M. ARONSON and B.W. VOLK eds : In born disorders of phingolipid metabolism, OXFORD, Pergamon Press, pp. 475-484 (1967)
- 110- ZEMAN W.
Studies on the neuronal ceroid lipofuscinosis.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 33, 1-12 (1974)

